

Verbreitung multipel resistenter
Klebsiellenstämme an der
Universitäts-Kinderklinik München
1972

Gabriele Schmidt

1402

Aus der Abteilung für Antimikrobielle Therapie
und Infektionsimmunologie

Vorstand: Prof. Dr. med. W. MARGET

in der Kinderklinik der Universität München

im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Direktor: Prof. Dr. med. K. BETKE

Verbreitung multipel resistenter Klebsiellenstämme
an der Universitäts-Kinderklinik München
1972

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gabriele Schmidt
aus Zwiesel

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. MARGET

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. BETKE

Dekan: Prof. Dr. med. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 03.08.1982

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090



Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. KRANKENGUT, MATERIAL UND METHODIK	5
1. Erreger und Krankheitsbilder	5
2. Krankengut und Klebsiellenstämme	6
3. Herkunft und Anzahl der Isolate	7
4. Zahl der Isolierungen, Untersuchungsmaterial und Kapseltypenverteilung pro Station	9
5. Mikrobiologische Identifizierung der Klebsiellenstämme	11
6. Typisierung der Klebsiellenstämme	11
7. Methodik der Resistenzbestimmung	11
8. Statistische Auswertung	13
III. ERGEBNISSE	14
1. Keimreservoir, Kapseltypenverteilung, Antibiotikaempfindlichkeit und Resistenz- bild in der Klinik	14
a) Vorbemerkungen	14
b) Häufigkeit der Klebsielleninfektionen pro Alter der Patienten	16
c) Verteilung der häufigsten Kapseltypen auf den verschiedenen Stationen	18
d) Resistenzwerte, Anzahl und Stammmnummern der pro Station dominant aufgetretenen Kapseltypen	19
e) Analyse der Antibiotikaempfindlichkeit	27
f) Resistenzbild innerhalb der Klinik	29
2. Epidemiologie	32
a) Einführung	32
A) Vergleichsbetrachtungen der Mehrfach- resistenzen und ihrer Veränderungen im Jahresablauf	34

	Seite
a) Vergleich der Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen und Internen Stationen im 1. Halbjahr	35
b) Resistenzverschiebungen auf den Internen Stationen Vergleich 1. Halbjahr/2. Halbjahr	37
c) Resistenzverschiebungen auf den Chirurgischen Stationen Vergleich 1. Halbjahr/2. Halbjahr	39
d) Vergleich der Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen und Internen Stationen im 2. Halbjahr	42
e) Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen und Internen Stationen Vergleich 1. Halbjahr/2. Halbjahr	44
f) Zusammenfassende Vergleichsstudie der Resistenzverschiebungen	46
B) Verbreitung der multipel resistenten Klebsiellenstämme in der Klinik	48
a) Einführung	
b) Verteilung der Mehrfachresistenzen in den Klinikbereichen	49
c) Kontaktmöglichkeiten zwischen den an Klebsielleninfektionen erkrankten Kindern	49
d) Kontaktmöglichkeiten zwischen Patienten der Chirurgischen und Internen Abteilungen	50
e) Kapseltypen und Resistenzausbreitung	52
IV. DISKUSSION	59
V. ZUSAMMENFASSUNG	70
VI. LITERATURVERZEICHNIS	73

I. EINLEITUNG

Das Phänomen der Resistenzentwicklung von Mikroorganismen gegen chemotherapeutisch wirksame Substanzen ist bereits seit den grundlegenden Arbeiten von PAUL EHRLICH bekannt.

Parallel der Entwicklung und Verbreitung der Antibiotika, die in Beobachtungen von PASTEUR im Jahre 1877 ihren Ausgang genommen hatte, lief eine Zunahme der Resistenz, die nun, ein Jahrhundert später, zu einem ernststen Problem der modernen Medizin geworden ist (11, 14, 20).

Die durchschlagenden Erfolge, die durch die Anwendung der Antibiotika in der Bekämpfung der mikrobiellen Infektionen zu erzielen waren, bedingten einerseits eine Kritiklosigkeit in der Verabreichung, andererseits zogen sie eine Sorglosigkeit hinsichtlich Aseptik und Antiseptik nach sich, unter Nichtbeachtung der Tatsache, daß das Antibiotikum das Desinfektionsmittel niemals ersetzen kann und darf (24).

Durch Kombination von antibiotisch wirksamen Substanzen, durch Schaukelmedikation und vor allem durch die Entwicklung neuer Antibiotika wurde versucht, eine weitere Zunahme resistenter Bakterienpopulationen einzudämmen (25).

Da jedoch der Möglichkeit, bei einem Auftreten resistenter Stämme auf ein anderes Präparat auszuweichen, naturgemäß Grenzen gesetzt sind, wurde es zur zwingenden Notwendigkeit

1. Mechanismen der Resistenzentstehung und Übertragung aufzuklären und
2. epidemiologische Gesichtspunkte der Resistenzentwicklung darzustellen.

In bezug auf die Mechanismen der Resistenzentstehung und Übertragung ist zu betonen, daß neben

- Selektion resistenter Varianten,
- Adaptation durch Stoffwechselumstellung
- Spontanmutation und induzierter Mutation und
- Transformation und Transduktion

eine extrachromosomale Form der Resistenzübertragung zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses rückte. Da diese Art eine grundlegende Rolle für die Untersuchungen dieser Arbeit darstellt, werden zum besseren Verständnis folgende Erläuterungen angefügt.

Erstmals beobachtete in Japan im Jahre 1959 K. OCHIAI während einer Ruhrepidemie das Auftreten mehrfach resistenter Shigella-Stämme, wobei als Besonderheit auffiel, daß die Antibiotika, gegen die eine Resistenz vorlag, während der Epidemie teilweise überhaupt nicht zur Anwendung gekommen waren.

Die daraufhin von japanischen Autoren durchgeführten Untersuchungen führten zur Entdeckung der episomalen (= infektiösen) Resistenz (1, 10, 21, 22, 23).

Experimentelle Arbeiten von DATTA und LEBEK konnten das Vorkommen der episomalen Übertragung von Mehrfachresistenzen bei gramnegativen Darmkeimen in der Klinik auch in England und Deutschland beweisen (5, 13, 17).

Diese bei gramnegativen Stäbchenbakterien vorkommende Resistenz liegt in extrachromosomalen Elementen, die man heute als Resistenzfaktoren (R-Faktoren) bezeichnet.

Diese bestehen aus zwei Teilen, nämlich dem Übertragungsfaktor, der auch rtf-Faktor genannt wird und mit dem Geschlechtsfaktor identisch ist, und den Resistenzplasmiden.

Der *rtf*-Faktor findet sich nur bei gramnegativen Stäbchenbakterien und determiniert die Bildung eines aus Protein bestehenden Zellanhangsgebildes, mit dessen Hilfe eine Konjugation mit der Nachbarzelle erfolgen kann.

Der Resistenzfaktor vermehrt sich unabhängig vom Chromosom seiner Trägerzelle, und zwar meist in einem kürzeren Zeitraum als dieses.

Die Konjugation erfolgt durch die Bildung einer Verbindungsbrücke zwischen zwei Zellen. In dieser wechselt ein Exemplar des R-Faktors nach Reduplikation in die Partnerzelle über und verleiht ihr neben der Konjugationsfähigkeit alle die Eigenschaften, für die er genetisch aktive Determinanten trägt.

Die Übertragung erfolgt innerhalb weniger Sekunden und kann zwischen Keimen derselben und verschiedener Bakterienspezies innerhalb der Enterobacteriaceae und der Pseudomonas-, Vibrio- und Pasteurellagruppen erfolgen.

Andere Autoren (12) weisen darauf hin, daß die Leichtigkeit, mit der Plasmide von Zelle zu Zelle übertragen werden können, in Kombination mit der starken Selektion, die die Chemotherapie auf die antibiotische Resistenz ausübt, zu folgenden überraschenden Ergebnissen geführt hat:

60 - 90 % der Resistenzmerkmale bei gramnegativen pathogenen Keimen werden von Plasmiden getragen.

So stieg beispielsweise in Japan die Häufigkeit der R-Faktoren tragenden, multipel resistenten *Shigella*-Stämme von 10 - 20 % im Jahre 1955 auf 80 % im Jahre 1968 an.

Ogleich die experimentell ermittelte Rate des Resistenztransfers *in vivo* nicht allzu hoch ist (31), zeigen epidemiologische Studien an, daß ein solcher Transfer für den raschen Anstieg der Häufigkeit des Vorkommens antibiotikaresistenter, gramnegativer Keime verantwortlich ist.

Die besondere Bedeutung der "infektiösen Resistenz" liegt also darin, daß

1. kein direkter Kontakt mit dem Antibiotikum stattfinden muß, und zudem
2. die Möglichkeit besteht, eine Resistenz gegen mehrere Antibiotika 'en bloc' zu übertragen.

Auf Grund der obigen Ausführungen ist zu erwarten, daß das Phänomen der episomalen Resistenzübertragung besonders in denjenigen klinischen Bereichen auftritt, in denen gramnegative Keime miteinander in Kontakt kommen. Dies ist besonders auf Urologischen Abteilungen und in Kinderkliniken der Fall, wie durch mehrere Untersuchungen bestätigt werden konnte (9, 14, 36).

Die von uns in der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital anhand von Infektionen mit *Klebsiella pneumoniae* über einen Zeitraum von 12 Monaten im Jahre 1972 durchgeführten Untersuchungen zeigen, welche enorme Bedeutung bei besonderer Berücksichtigung epidemiologischer Gesichtspunkte Hospitalinfektionen durch gramnegative Keime zukommt, insbesondere im Hinblick darauf, daß bei der Resistenzausbreitung R-Faktoren maßgeblich beteiligt waren.

II. KRANKENGUT, MATERIAL UND METHODIK

1. Erreger und Krankheitsbilder

Wie bereits betont wurde, spielen Infektionen mit gramnegativen Darmkeimen in Kinderkliniken eine besondere Rolle.

Den Untersuchungen dieser Arbeit über die Verbreitung multipel resistenter Klebsiellenstämme im Zeitraum eines Jahres liegen die im Jahre 1972 an der Universitäts-Kinderklinik München aufgetretenen Infektionen mit *Klebsiella pneumoniae* zugrunde.

Bei diesem Erreger handelt es sich um ein plumpes, gramnegatives Stäbchen, das zur Familie der Enterobacteriaceae gehört.

Während Klebsiellen normalerweise apathogene Respirationstrakt- und Darmbewohner sind, treten sie außerhalb des Verdauungstraktes als Entzündungs- und Eitererreger auf.

Klebsiella pneumoniae kann dabei einerseits als Ursache von Pneumonien, Anginen und Otitis media vorkommen, deren Verlauf oft durch eine Mastoiditis oder Meningitis kompliziert wird, andererseits können Infektionen des Urogenitaltraktes, wie Cystitis, Pyelitis, Parametritis und Epididymitis, sowie Infektionen der Gallenwege, wie Cholecystitis oder Cholangitis durch Klebsiellen bedingt sein.

Nicht selten sieht man auch septische Allgemeininfektionen mit schwerem Verlauf (35).

2. Krankengut und Klebsiellenstämme

Ursprünglich wurden 100 Bakterienstämme von 68 Kindern isoliert.

Von diesen Stämmen ließen sich auf Grund ihres biochemischen Verhaltens jedoch nur 84 Stämme eindeutig als *Klebsiella pneumoniae* einordnen.

12 der ursprünglich isolierten Stämme erwiesen sich als der *Enterobacter cloacae* Gruppe zugehörig, je ein weiterer Stamm ließ sich der Gruppe des *Enterobacter aerogenes* und der *Serratia* zuordnen.

Stamm Nr. 47 fehlte, Stamm Nr. 75 zeigte kein Wachstum.

Die 84 verbleibenden Klebsiellenstämme waren von 61 Kindern isoliert worden, die in unserer Klinik im Jahre 1972 sowohl stationär als auch teilweise ambulant behandelt worden waren.

Es handelte sich dabei um Jungen und Mädchen im Alter von 2 Tagen bis fast 16 Jahren, wobei auch 12 Frühgeborene mit in die Untersuchungen einbezogen worden waren.

Die Beobachtung, daß fast zwei Drittel der erkrankten Kinder jünger als 3 Jahre waren, mag ein Hinweis darauf sein, daß die Verstreuung von Darmkeimen beim Wickeln etc. zu einer erhöhten Keimbelastung und Keimübertragung und somit, wie im folgenden auszuführen sein wird, zu einer vermehrten Resistenzübertragung führt (8).

3. Herkunft und Anzahl der Isolate (Tab. I)

Bei den von uns untersuchten Patienten wurde hinsichtlich der Art der vorliegenden Klebsielleninfektion keine Auslese getroffen.

Infolge der im vorhergehenden Abschnitt aufgeführten, vielfach möglichen Manifestationsorte von Klebsielleninfektionen finden sich bei den erkrankten Kindern sowohl Sepsisfälle als auch Respirations- trakterkrankungen, ferner Urogenitaltrakterkrankungen, Infektionen des ZNS, Infektionen des Verdauungstraktes und auch der Haut.

Dementsprechend ergab sich bei den von uns erfaßten Krankheitsbildern folgende Verteilung hinsichtlich der Herkunft und der entsprechenden Anzahl von Isolierungen.

Herkunft der Isolate	Anzahl der Isolierungen
Blutkultur (Sepsis)	13 (einschl. 1 Zweifachisolierung)
Mittelstrahlurin	14
Katheterspitzenurin	15
Katheterurin	10
Trachealabstrich	10
Pleurapunktat	2
Rachenabstrich	2
Thoraxdrainage	2
Thoraxgewebe	1
Galleabstrich	1
Bauchhöhle	1
Wundabstrich	5
Pustelabstrich	3
Nagelbettabstrich	1
Liquor	2
Herzbeutelpunktat	1
Infusion	1

Tab. I: Herkunft und Anzahl der für die Untersuchungsreihen verwendeten Isolate
(Summe = 84 Isolierungen)

4. Zahl der Isolierungen, Untersuchungsmaterial und Kapseltypenverteilung pro Station

Da der Schwerpunkt unserer Untersuchungen in der Betrachtung epidemiologischer Gesichtspunkte der Resistenzentwicklung liegt, soll die folgende Tabelle einen Überblick verschaffen,

1. auf welchen Stationen die in die Untersuchungsreihen einbezogenen Klebsiellenstämme isoliert worden waren,
2. wieviele Isolierungen pro Station vorgenommen worden waren,
3. welches Untersuchungsmaterial dabei verwendet worden war und in welcher Häufigkeit,
4. welche Ergebnisse die Kapseltypisierung für die entsprechenden Stämme erbrachte.

Station	Zahl der Isolierungen	Untersuchungsmaterial	Kapseltypen
Chirurgie I	2	Pleurapunktat Pustelabstrich	1x 17 1x 17
Chirurgie II	24	Bauchhöhle Blutkultur Galle Herzbeutelpunktat Infusion Katheterurin Katheterspitzenurin Liquor Mittelstrahlurin Nagelbettabstrich Pleuradrainage Pleurapunktat Rachenabstrich Thoraxgewebe	1x 41 3x 02,16,61 1x 17 1x 02 1x 16 4x 03,20,30,61 2x 02,02 1x 02 2x 02,24 1x 16 1x 02 1x 17 1x 60 1x 02
Chir. Ambulanz	6	Katheterspitzenurin Mittelstrahlurin	2x 55,68 4x 02,54,68,71
Intern II	4	Katheterurin Katheterspitzenurin Rachenabstrich Trachealabstrich	1x keine Angabe 1x 16 1x keine Kapsel 1x 07
Intern III	1	Mittelstrahlurin	1x keine Kapsel
Med. Ambulanz	8	Katheterurin Katheterspitzenurin Mittelstrahlurin	1x 16 1x 43 5x 32,55,59,64,64
Beobachtung	2	Mittelstrahlurin	2x beide keine Kapsel und autoagglutinabel
Intensivstation	6	Blut Liquor Pustelabstrich Thoraxdrainage Trachealabstrich	1x 16 1x 16 1x 16 1x 02 2x 16,16
Frühgeborenen- abteilung	14	Blutkultur Katheterurin Katheterspitzenurin Trachealabstrich	5x 17,17,17,17,62 1x 62 1x 17 7x 17,59,59,62,62,62,62
Säugling I	7	Blutkultur Katheterspitzenurin	4x 16,16,16,16 3x 02,16,43
Säugling II	1	Katheterspitzenurin	1x 16
Herzstation	9	Katheterurin Katheterspitzenurin Pustelabstrich Wundabstrich	3x 16,55,55 3x 02,16,16 1x keine Kapsel 2x 16,16

Tab. II: Zahl der Isolierungen, Untersuchungsmaterial und Kapseltypen auf den einzelnen Stationen

5. Mikrobiologische Identifizierung der Klebsiellenstämmе

Die mikrobiologische Identifizierung der gewonnenen Klebsiellenstämmе erfolgte an der Kinderklinik mit den allgemein üblichen Methoden auf Grund des morphologischen und biochemischen Verhaltens.

6. Typisierung der Klebsiellenstämmе

Die serologische Typisierung der Klebsiellenstämmе, die vom Polysaccharid der Kapsel abhängig ist, kann nur mit Hilfe spezifischer Tests in Speziallaboratorien vorgenommen werden.

Die Durchführung übernahm freundlicherweise Frau Dr. I. ØRSKOV, Statens Seruminstitut, Kopenhagen.

7. Methodik der Resistenzbestimmung

Zur Beurteilung der Antibiotikaempfindlichkeit wurden die bakteriologisch diagnostizierten Klebsiellenstämmе auf Resistenzen geprüft.

Die Testungen erfolgten mit Hilfe des Agardiffusionstestes und teilweise der MHK.

Die Ergebnisse des Agardiffusionstestes wurden den folgenden Ergebnissen zugrunde gelegt.

Folgende antibiotisch wirksame Substanzen wurden getestet:

Ampicillin	10
Carbenicillin	25
Cephalexin	8
Cephaloridin	15
Chloramphenicol	30
Furadantin	100
Gentamycin	10
Kanamycin	30
Nalidixinsäure	30
Neomycin	(ohne Angabe)
Polymyxinsulfat	100
Streptomycin	30
Tetracyclin	30
Tobramycin	10
Trimethoprim	(ohne Angabe)

Entsprechend den allgemein üblichen Maßstäben wurden die Wertungsprädikate 'empfindlich' und 'resistent' für die Bestimmungen verwendet.

Wir sind uns der Tatsache bewußt, daß der Agardiffusionstest unterschiedlich verlässliche Werte liefert.

Frühere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß in mittleren Konzentrationsbereichen Ergebnisse erzielt werden, die eine zufriedenstellende Auswertung ermöglichen (26).

Es wird jedoch betont, daß lediglich orientierende Aussagen entsprechend der oben angegebenen Empfindlichkeitsprädikate gemacht werden sollten.

Um durch diese Testmethode verursachte Fehlerquellen auszuschließen, wurden für die Ergebnisse der folgenden Untersuchungen nur diejenigen Werte herangezogen, die im Hemmhoftest eindeutig als resistent zu bezeichnen waren.

Mäßig empfindliche bzw. fraglich resistente Werte wurden als empfindlich eingestuft, um nicht fälschlicherweise hohe Resistenzen zu erhalten.

Ein Teil der Sepsiserreger wurde außerdem, wie bereits angeführt, zusätzlich auf die minimale Hemmkonzentration überprüft.

8. Statistische Auswertung

Auf Grund der klinikintern vorgelegenen Angaben wurden Aufenthaltsdauer und eventuelle Verlegungen auf andere Stationen, sowie die Zeitpunkte der Resistenzbestimmungen termingerecht graphisch dargestellt und statistisch ausgewertet.

Die freundliche Beratung hierfür erhielten wir im Institut für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, Vorstand: Prof. Dr. med. H.-J. LANGE.

Die Erstellung der Statistiken mit Hilfe des Computers erfolgte ebenfalls an der Technischen Universität München.

III. ERGEBNISSE

1. Keimreservoir, Kapseltypenverteilung, Antibiotikaempfindlichkeit und Resistenzbild in der Klinik

a) Vorbemerkungen

Für die Verbreitung der infektiösen Resistenz durch R-Faktoren stellt der Grad der Keimverunreinigung und die Kontaktmöglichkeit, d.h. die Übertragungsmöglichkeit der Resistenzfaktoren zwischen gramnegativen Erregern eine der wichtigsten Voraussetzungen dar.

Diese Übertragung von R-Faktoren dürfte entscheidend durch die häufige Anwendung einer massiven Chemotherapie begünstigt werden, die zu einem deutlichen Selektionsdruck führt.

Die eben angeführten Gesichtspunkte betreffen besonders auch die Behandlung von Kleinkindern, deren Immunsystem sich noch in Entwicklung befindet, wodurch für die Ausbreitung von Infektionen geeignete Voraussetzungen gegeben sind.

Die naturgemäß für die Pflege des Kleinkindes notwendige größere Anzahl an Pflegepersonal stellt einen potentiellen Faktor für die Keimübertragung durch Schmierinfektionen dar.

Die Verschmutzung durch Urin und insbesondere durch Faeces in Zusammenhang mit Wickeln etc. bietet bei Kleinkindern einen idealen Boden für die Ausbreitung und Übertragung gramnegativer Keime und begünstigt damit die Verbreitung R-Faktoren tragender Stämme, wobei einerseits dem Pflegepersonal, andererseits aber auch unzureichenden Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen eine Schlüsselposition zukommt.

In Anbetracht dieser Sachlage und der Kenntnis dieser Zusammenhänge muß die Forderung gestellt werden, Kinder, die eine hohe Antibiotikaresistenz aufweisen, wie infektiös erkrankte Kinder zu behandeln und zu versorgen, wie es in unserem Fall konsequenterweise auch geschehen ist.

Anläßlich der gehäuften Isolierung von multipel resistenten Klebsiella-Stämmen aus mikrobiologischen Untersuchungen einer Neugeborenenstation der Klinik kam es zu einer genauen Überprüfung der Situation, insbesondere, nachdem auch niemals zuvor andernorts eine derartig hohe Aminoglycosid-Resistenzrate von Klebsiellen beobachtet worden war, die zudem auch noch in den drei folgenden Jahren bei Sepsiserregern festzustellen war.

Ausnahmslos handelte es sich um nosokomiale Infektionen.

Von den insgesamt aufgetretenen 37 Neugeborenensepsisfällen wurden mehr als ein Drittel (13 Fälle) durch Klebsiellen hervorgerufen.

Mit der Ausbreitung der hochresistenten Klebsiellenstämme erhöhte sich die Zahl der Sepsisfälle bei Neugeborenen im Jahre 1972/73 auf insgesamt 66 Fälle, wobei allerdings der Klebsiellenanteil wohl auf Grund einer gezielten Initialtherapie bzw. Präventivmedikationen vor Operationen und anderen vorbeugenden Maßnahmen auf 8 Fälle absank.

Möglicherweise griff aber auch die höhere Resistenzrate auf andere gramnegative Erreger über, die aber in unsere Resistenzuntersuchungen nicht einbezogen worden waren.

Unmittelbar, nachdem der Resistenzstatus des Jahres 1972 und die Verbreitungswege erkannt worden waren, wurden im übrigen bei allen Praeventiv- und Initialbehandlungen Ampicillin und Carbenicillin aus dem Therapierepertoire eliminiert, da gegen diese Substanzen, wie im folgenden noch gezeigt werden wird, die meisten Resistenzen vorgelegen hatten.

In den Jahren 1975 bis 1977 wurden dann insgesamt nur noch 70 Neugeborenen Sepsisfälle festgestellt, gegenüber 151 Fällen in den drei Jahren zuvor. Darunter befand sich lediglich eine einzige Sepsis, die durch Klebsiellen verursacht worden war.

b) Häufigkeit der Klebsielleninfektionen pro Alter der Patienten
(Abb. 1)

Die nun folgenden Untersuchungsergebnisse zeigen die altersmäßige Verteilung der erfaßten Klebsielleninfektionen des Jahres 1972.

Entsprechend obiger Ausführungen zeigt sich erwartungsgemäß, daß der größte Teil der Infektionen mit *Klebsiella pneumoniae* das Kleinkind bis zum Alter von 2 Jahren betrifft.

34 % der Infektionen traten im ersten Lebensmonat auf,
59 % der Infektionen waren im ersten Lebenshalbjahr erfolgt,
74 % im ersten Lebensjahr.

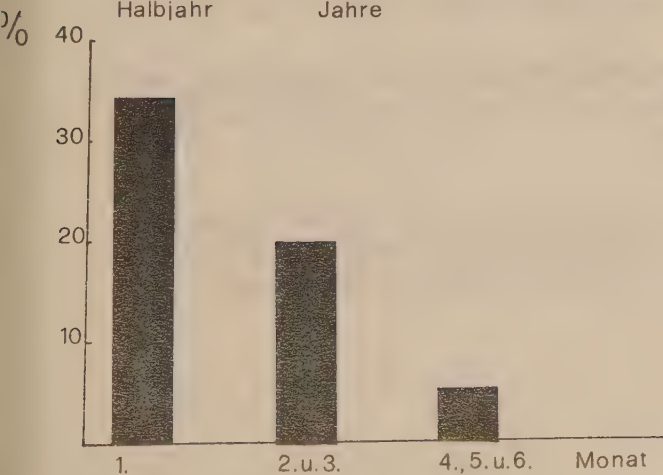
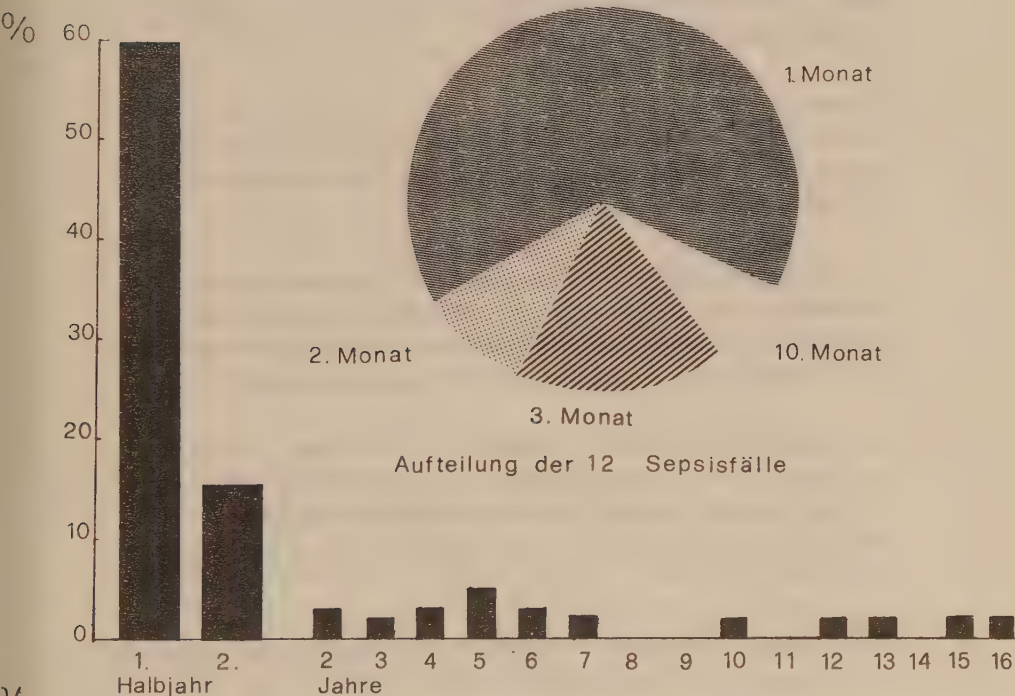
Die übrigen Untersuchungen waren bei Kindern zwischen dem zweiten und dem sechzehnten Lebensjahr vorgenommen worden, wobei Klebsielleninfektionen nur noch in relativ geringem Prozentsatz vorlagen und sich zudem bei keiner Altersgruppe mehr eine besondere Häufung nachweisen ließ.

Die Behandlung und Pflege des Säuglings und Kleinkindes erfordert also eine besondere Sorgfalt hinsichtlich hygienischer Maßnahmen und therapeutischen Vorgehens mit antibiotisch wirksamen Substanzen, da die Möglichkeit der Verbreitung resistenter Keime bei dieser Patientengruppe besonders gegeben ist.

Klebsielleninfektionen pro Alter der Patienten (Abb.1)

19.2.72 - 27.10.72

Anzahl der Infektionen: 62 $\pm$ 100 %



c) Verteilung der häufigsten Kapseltypen auf den verschiedenen Stationen (Abb. 2)

Die 84 Stämme von *Klebsiella Pneumoniae* ließen sich in 71 verschiedene Kapseltypen unterteilen. (Typisierung durch Dr. I. ØRSKOV, Statens Seruminstitut Kopenhagen.)

Die Analyse der Häufigkeit des Auftretens verschiedener Kapseltypen in den einzelnen Klinikbereichen ergab eine deutliche Bevorzugung bestimmter Stationen durch in den folgenden Tabellen näher zu bezeichnende Erregertypen.

So trat beispielsweise der Kapseltyp 2 bei insgesamt 14-maligem Vorkommen 11-mal auf der Chirurgie auf, wobei die zugehörigen Resistenzwerte in auffallend hohen Bereichen lagen. (Eine 9-fache, eine 7-fache, eine 6-fache und vier 5-fache Resistenzen.)

Der Kapseltyp 16 wurde bei insgesamt 21 Isolierungen je 5-mal auf der Intensiv- und der Herzstation, ferner 6-mal auf der Säuglingsstation gefunden. Hierbei handelt es sich überwiegend ebenfalls um hochresistente Stämme, wie aus Tabelle III (Seite 23) ersichtlich ist.

Der Kapseltyp 17 wurde bei insgesamt 11-maligem Auftreten 5-mal auf der Chirurgie und 6-mal auf der Frühgeborenenstation isoliert.

Über die ebenfalls über dem Klinikdurchschnitt liegenden Resistenzwerte gibt wiederum Tabelle III, sowie die epidemiologische Tafel auf Seite 58 Auskunft.

Der Kapseltyp 62 war bei insgesamt 6 Isolierungen nur auf der Frühgeborenenstation nachweisbar, wobei der zugehörige Stamm Nr. 14 eine relativ hohe, nämlich eine 6-fache Resistenz aufwies.

Aus obigen Ausführungen kann ersehen werden, wie auf bestimmten Stationen eine geeignete Situation für Vermehrung und Ausbreitung einzelner Keimtypen vorliegt und damit die Grundlage für die Ausbreitung des speziellen Erregertyps gegeben ist. Damit kommt es zu einer Streuung und Verteilung von Stämmen, die überwiegend hohe Resistenzen aufwiesen, wie aus Tabelle III ersichtlich ist.

Sowohl durch Patienten, Pflegepersonal und Instrumentarium kann in solchen Fällen eine Selektion und Vermehrung einzelner Kapseltypen in bestimmten Klinikbereichen begünstigt werden.

Die Bedeutung nosokomialer Infektionen wird durch diese Ergebnisse unterstrichen, zumal da es sich bei diesen Selektionsvorgängen um teilweise R-Faktoren tragende hochresistente Stämme handelte, deren Stellenwert hinsichtlich der epidemischen Ausbreitung der Klebsiellenstämme im folgenden noch darzulegen sein wird.

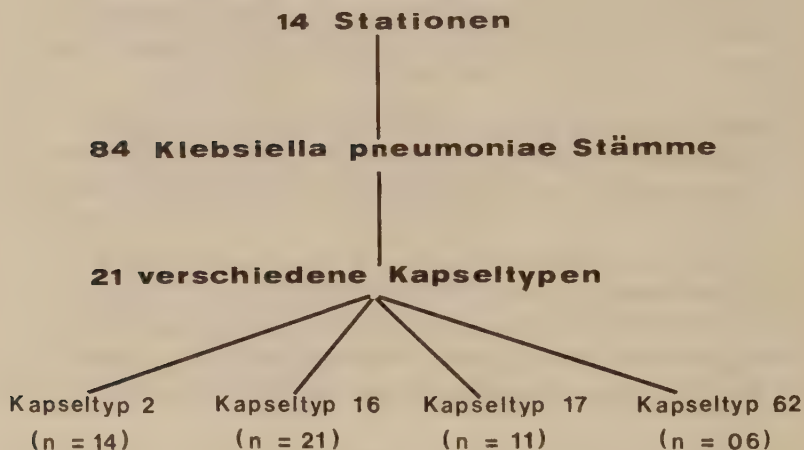
d) Resistenzwerte, Anzahl und Stammmummern der pro Station dominant aufgetretenen Kapseltypen (Tab. III)

Bezugnehmend auf Abbildung 2 zeigt die folgende Tabellierung, welche Resistenzwerte den einzelnen auf den verschiedenen Stationen dominant vorkommenden Kapseltypen zuzuordnen sind und um welche der isolierten Stämme es sich dabei handelte.

Die auf der Chirurgie vorherrschenden Kapseltypen 2 und 17 weisen überwiegend hohe Mehrfachresistenzen auf, wie aus Tabelle III/1 und Tabelle III/3 ersichtlich ist.

So zeigt der Kapseltyp 2 eine 9-fache, eine 7-fache und eine 6-fache Resistenz sowie zwei 4-fache Resistenzen, ferner ein viermaliges Auftreten von 5-fach resistenten Stämmen.

Abb.2: Verteilung der häufigsten Kapseltypen auf den verschiedenen Stationen



<u>Chirurgie</u>	11	3	5	
<u>Intensivst.</u>	1	5		
<u>Säuglingsst.</u>	1	6		
<u>Frühgeburten</u>			6	6
<u>Herzstation</u>	1	5		
<u>Intern</u>		2		

Ein 7-fach, ein 6-fach, sowie drei 5-fach resistente Stämme erwiesen sich als dem Kapseltyp 17 zugehörig.

Der auf der Intensivstation dominant vorkommende Kapseltyp 16 zeigt entsprechend Tabelle III/2 je eine 5-fache, 3-fache und 2-fache Resistenz, sowie zwei 4-fache Resistenzen.

Die Resistenzwerte liegen auf dieser Station durchschnittlich niedriger als auf der Chirurgie.

Der auf der Säuglingsstation vorherrschende Kapseltyp 16 weist, wie ebenfalls aus Tabelle III/2 zu ersehen ist, auch überwiegend hochresistente zugehörige Stämme auf.

Diesem Kapseltyp sind dabei drei 5-fach resistente, sowie ein 2-fach resistenter Stamm zuzuordnen.

Kapseltyp 17 und Kapseltyp 62 treten auf der Frühgeborenenstation jeweils in gleicher Häufigkeit auf (Tab. III/3 und Tab. III/4).

Kapseltyp 17 zeigt dabei bei 6 Isolierungen vier 5-fache und zwei 4-fache Resistenzen. Die zugehörigen Stämme sind also ebenfalls hochresistent.

Bei Kapseltyp 62 konnte auf der gleichen Station eine 6-fache Resistenz, viermal eine 3-fache Resistenz, sowie einmal eine 2-fache Resistenz isoliert werden.

Kapseltyp 16, der überwiegend auf der Herzstation auftrat, weist ebenfalls hohe zugehörige Resistenzen der einzelnen Stämme auf, nämlich je eine 8-fache, 6-fache und 4-fache, sowie zwei 5-fache Resistenzen.

Insgesamt zeigen die der Tabelle III entnommenen Beispiele, daß

1. die auf den Stationen vorherrschenden Kapseltypen überwiegend Stämmen zuzuordnen sind, die hohe Mehrfachresistenzen aufweisen, und daß sich ferner
2. keine eindeutige Fixierung einzelner Kapseltypen an bestimmte Multipelresistenzen zeigt.

Bezugnehmend auf Punkt 2 liegt wohl in manchen Fällen ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter Multipelresistenzen und einzelner Kapseltypen vor, so zum Beispiel Kapseltyp 2 auf der Chirurgie mit vier 5-fach resistenten Stämmen und Kapseltyp 17 mit vier 5-fach resistenten Stämmen auf der Frühgeborenenstation.

Diese Fälle sind jedoch, wie Tabelle III zeigt, nicht die Regel.

In diesen Fällen könnte eine Verbreitung von Kapseltypen in den Klinikbereichen eine Rolle gespielt haben, jedoch dürften auch extrachromosomale Vorgänge mitbeteiligt gewesen sein, worauf im epidemiologischen Teil der Arbeit noch einzugehen sein wird.

Insgesamt gesehen zeigen die bis jetzt erhaltenen Ergebnisse jedoch bereits, daß die epidemische Ausbreitung der einzelnen hochresistenten Stämme nicht allein als an einzelne Kapseltypen gebunden bewertet werden kann.

Tab. III: Resistenzwerte, Anzahl und Stammmummern der pro Station dominant aufgetretenen Kapseltypen

Tab. III/1: 1. Kapseltyp 2 (n = 14)

Station	Resistenz (x-fach)	Anzahl	Stamm-Nr.
<u>Chirurgie</u>	<u>9</u>	1	60
	<u>7</u>	1	69
	<u>6</u>	1	18
	<u>5</u>	4	02
			20
			21
			65
	<u>4</u>	2	06
			37
	ohne Angabe	2	11
			19
Intensivstation	2	1	43
Säuglingsstation	3	1	41
Frühgeborenenstation	keine	-	-
Herzstation	2	1	22
Intern	keine	-	-

Tab. III/2: 2. Kapseltyp 16 (n = 21)

Station	Resistenz (x-fach)	Anzahl	Stamm-Nr.
Chirurgie	<u>8</u>	1	64
	<u>5</u>	2	53 54
<u>Intensivstation</u>	<u>5</u>	1	44
	<u>4</u>	2	28 95
	3	1	94
	2	1	45
<u>Säuglingsstation</u>	<u>5</u>	3	46 55 87
	<u>4</u>	2	92 93
	2	1	63
Frühgeborenenstation	keine		
<u>Herzstation</u>	<u>8</u>	1	86
	<u>6</u>	1	90
	<u>5</u>	2	77 100
	<u>4</u>	1	73
Intern	<u>8</u>	1	61
	3	1	35

Tab. III/3: 3. Kapseltyp 17 (n = 11)

Station	Resistenz (x-fach)	Anzahl	Stamm-Nr.
<u>Chirurgie</u>	<u>7</u>	1	99
	<u>6</u>	1	97
	<u>5</u>	3	07
			08
			88
Intensivstation	keine		
Säuglingsstation	keine		
<u>Frühgeborenenstation</u>	<u>5</u>	4	57
			66
			70
			78
	<u>4</u>	2	72
			80
Herzstation	keine		
Intern	keine		

Tab. III/4: 4. Kapseltyp 62 (n = 6)

Station	Resistenz (x-fach)	Anzahl	Stamm-Nr.
Chirurgie	keine	-	-
Intensivstation	keine	-	-
Säuglingsstation	keine	-	-
<u>Frühgeborenenstation</u>	<u>6</u>	1	14
	3	4	13
			27
			50
			51
	2	1	38
Herzstation	keine	-	-
Intern	keine	-	-

e) Analyse der Antibiotikaempfindlichkeit (Abb. 3)

Das Resistenzverhalten gegenüber den in den Versuchsreihen verwendeten antibiotisch wirksamen Substanzen zeigt Abbildung III und läßt sich in folgender Weise zusammenfassend darstellen:

In Übereinstimmung mit anderen Autoren erwiesen sich über 90 % der isolierten Stämme gegen Ampicillin und Carbenicillin als resistent (6, 28).

Knapp 60 % der Stämme zeigten eine Resistenz gegen Tetracyclin und Chloramphenicol.

In ca. 20 % der Fälle konnte eine Resistenz gegen Cephaloridin und Cephalexin nachgewiesen werden.

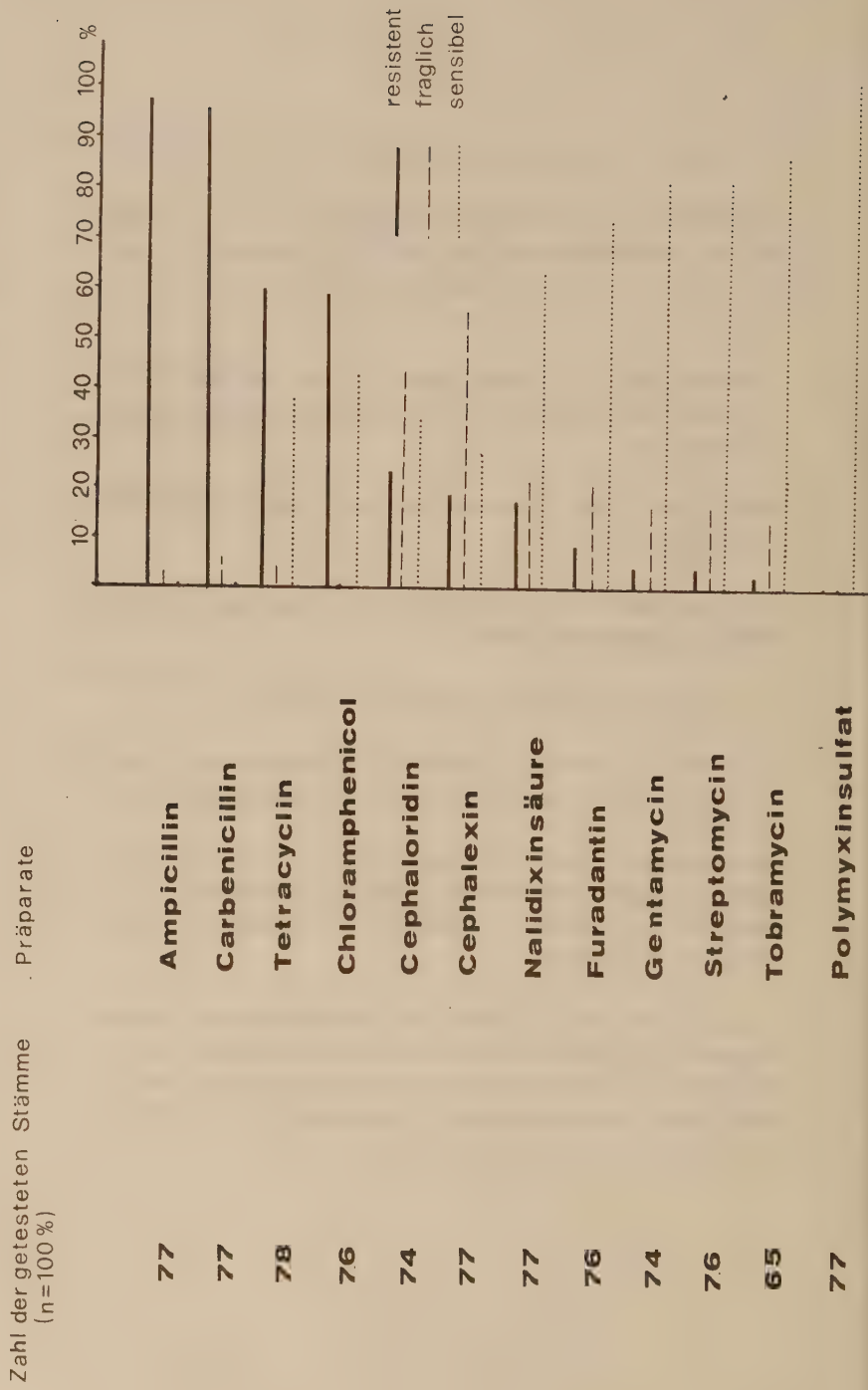
17 % der Stämme waren gegen Nalidixinsäure resistent.

Bei Furadantin, Gentamycin, Streptomycin, Tobramycin und Polymyxinsulfat lag die Resistenzquote unter 10 % der getesteten Stämme.

Eine zunehmende Sensibilität zeigte sich in aufsteigender Linie gegenüber folgenden Antibiotika: Cephalexin - Cephaloridin - Nalidixinsäure - Furadantin - Gentamycin - Streptomycin - Tobramycin - Polymyxinsulfat.

Polymyxinsulfat erwies sich bei nahezu hundertprozentiger Sensibilität bei 77 geprüften Fällen als am besten therapeutisch geeignet, gefolgt von Tobramycin bei einer Wirksamkeit in 85 % der Fälle, darauf folgten Streptomycin und Gentamycin mit einer Sensibilität von 80 % der getesteten Stämme.

Wirksamkeit der Antibiotika nach Antibiogramm (Abb.3)



f) Resistenzbild innerhalb der Klinik (Abb. 4)

In die folgende Analyse einbezogen sind 89 verschiedene Stämme, die im Jahre 1972 auf 14 Stationen der Chirurgischen und Internistischen Abteilungen isoliert worden waren.

Miterfaßt sind in dieser Untersuchungsreihe 9 Enterobacterstämme, die im Jahre 1977 von G. LEBEK und P. ZOND als ebenfalls noch teilweise R-Faktoren tragend identifiziert werden konnten.

Ebenfalls mitberücksichtigt sind 3 Stämme von *Serratia marcescens*.

Sieben der ursprünglich typisierten Klebsiellenstämme konnten für diese Untersuchung nicht herangezogen werden, da kein vollständiges Resistenzspektrum vorlag.

Dabei ergab sich folgendes Resistenzbild innerhalb der Klinik:

In dieser nach einzelnen Stationen getrennten Darstellung des Resistenzverhaltens bei den überwiegend mit *Klebsiella pneumoniae* infizierten Patienten zeigt sich, daß die auf den Chirurgischen Abteilungen einschließlich der Herzstation isolierten Erreger eindeutig resistenter waren als die Keime, die bei Patienten auf den Internen Stationen gefunden werden konnten.

72 % der auf den Chirurgischen Stationen erhaltenen Klebsiellenstämme liegen auf oder über der für den Klinikdurchschnitt errechneten 4-fachen Resistenz pro Testung.

Im Gegensatz dazu liegt auf den Internen Stationen nur die Hälfte der getesteten Stämme auf oder über der Durchschnittsresistenz.

Zudem finden sich auf der Chirurgie die höchsten isolierten Mehrfachresistenzen, so eine

8-fache Resistenz auf der Chirurgie IIb und eine

9-fache Resistenz auf der Herzstation.

Entgegen allen Erwartungen zeigt die Intensivpflegestation keine gegenüber dem Klinikdurchschnitt erhöhten Resistenzwerte.

Die Gründe hierfür könnten möglicherweise in einer sorgfältigeren Durchführung antiseptischer Maßnahmen liegen, die einer Keim- und Resistenzübertragung entgegenwirkt.

Die einzelnen Klinikbereiche zeigen also untereinander deutliche Unterschiede bezüglich des Resistenzverhaltens der Klebsiellensämme.

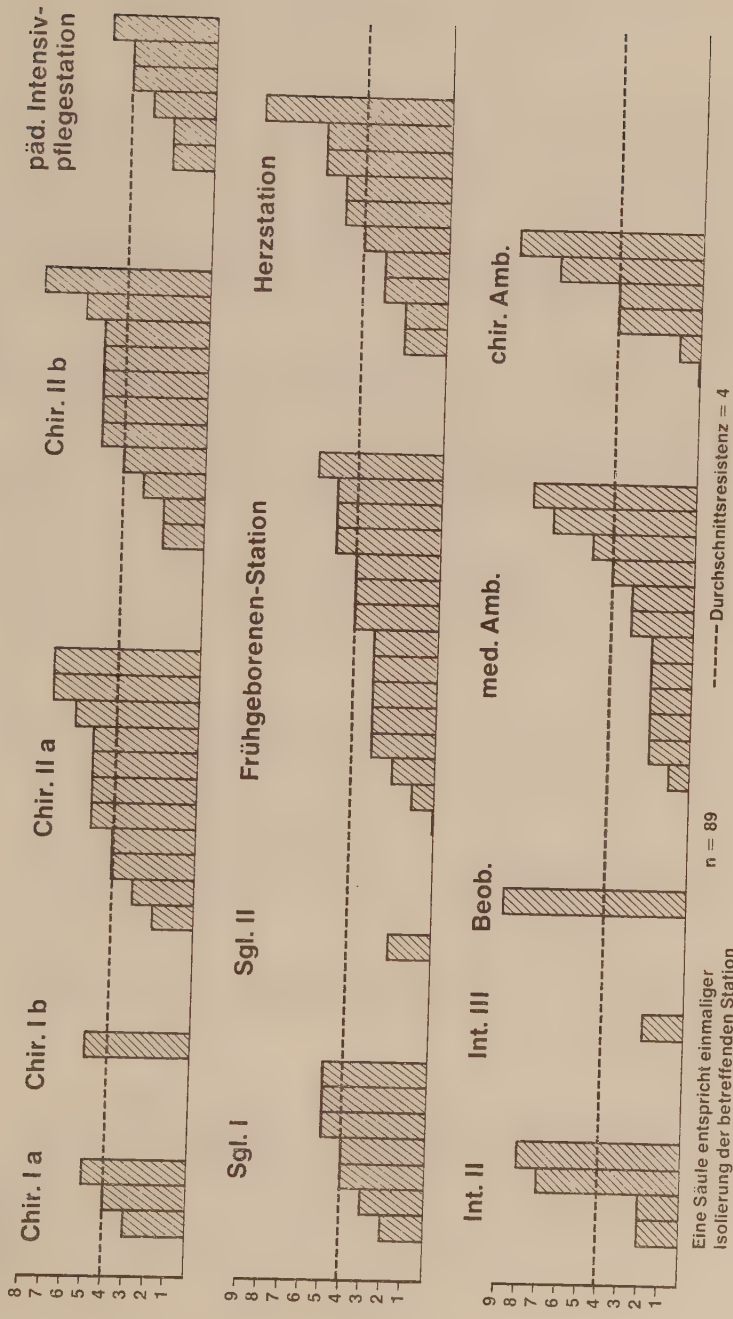
Dieses Ergebnis zeigt deutlich, daß es nicht ratsam ist, ohne Kenntnis der genauen, lokal vorliegenden Resistenzsituation ein Antibiotikum einzusetzen, ohne dabei überprüft zu haben, ob dessen Wirkungsspektrum und die Sensibilität der örtlich aufgetretenen Erreger übereinstimmen.

Diese Forderung gilt insbesondere auch dann, wenn, wie auch im vorliegenden Fall, Hospitalinfektionen epidemischen Charakters aufgetreten sind.

Abb.4: Resistenzverteilung innerhalb der Kinderklinik

(Klebsiella pneumoniae)

Anzahl der
Resistenzen
pro Isolierung



2. Epidemiologie

a) Einführung

Die vorausgegangenen Untersuchungen zeigten die Resistenzverteilung während der Klebsiellenepidemie des Jahres 1972 an der Universitäts-Kinderklinik in München.

Wenn man die bisherigen Ergebnisse betrachtet, so entsteht der Eindruck, als ob sich die Entwicklung der Resistenzsituation im Trend der allgemeinen therapeutischen Maßnahmen vollzogen hätte, insbesondere, da auch keine bedeutende Ausbreitung von Kapseltypen erfolgt war.

Trotzdem erhebt sich die Frage bei Betrachtung der besonders hohen Resistenzwerte und der sehr raschen Verbreitung innerhalb des Klinikbereiches, worin die Ursache für eine derartige Entwicklung zu suchen ist.

Die Möglichkeit einer rein epidemischen Kapseltypenverbreitung ist im vorliegenden Fall zwar gegeben, jedoch insgesamt gesehen für die frappierende Entwicklung einer derartigen ausgedehnten Resistenzsituation keine voll befriedigende Erklärung.

Auf Grund der bisher allgemein verbreiteten Vorstellungen über nosokomiale Infektionen könnte man sich jedoch mit dieser Interpretation zufrieden geben.

Trotzdem wurde in dieser Arbeit in ausgedehnten Untersuchungen eine genaue Analyse und epidemiologische Auswertung der damaligen Situation unternommen.

Der einmalige Versuch, auf Grund epidemiologischer Vergleichsstudien die Hintergründe und die eigentlichen Grundvorgänge des damaligen

Klebsiella-Ausbruchs zu durchleuchten, läßt hinsichtlich der erhaltenen Ergebnisse die Abläufe und Vorgänge des Jahres 1972 unter einem ganz anderen Aspekt erscheinen, dessen enorme Bedeutung im einmaligen Nachweis einer zum großen Teil durch R-Faktoren verursachten Klinik-epidemie von Enterobacteriaceae liegt.

Der enorme Resistenzanstieg, der sich in einem Zeitraum von knapp 12 Monaten vollzogen hatte, war über Jahre hinaus zu einem schwierigen therapeutischen Problem geworden.

Grundbedingung für eine derart schnelle Verbreitung von Mehrfachresistenzen war eine Form der Resistenzübertragung, wie sie entsprechend den anfangs dargelegten Ausführungen bei R-Faktoren tragenden Stämmen vorliegt, deren Beteiligung an der damaligen Klebsiellenepidemie in eingehenden Studien auch gelang.

Die Entstehung eines "infektiösen Hospitalismus" ist also gerade dort zu erwarten, wo R-Faktoren tragende Stämme vermehrt anzutreffen sind und zudem ein starker Selektionsdruck herrscht, wie es im vorliegenden Fall im abgeschlossenen Klinikbereich zweifellos der gegebenen Situation entsprach.

In zahlreichen Untersuchungen (3, 13, 15, 30, 31, 32, 33, 34 u.a.) konnte zwar bisher nachgewiesen werden, daß R-Faktoren bei schweren Infektionen und Epidemien ursächlich eine führende Rolle zukam, jedoch ist bisher nur in wenigen Fällen bekannt geworden, woher die R-Faktoren stammten, wie sie eingeschleppt wurden und auf welchem Wege es zu einer Weiterverbreitung und Epidemisierung gekommen war.

Anhand des vorliegenden Falles konnte durch ausgedehnte Untersuchungen mit nachfolgender Rekonstruktion der Verbreitung multipel resistenter, R-Faktoren tragender Stämme von *Klebsiella pneumoniae* 21 verschiedener Kapseltypen gezeigt werden, wie es innerhalb eines relativ kurzen Zeitraumes zu einer Epidemie nosokomialer Infektionen kommen kann.

A. Vergleichsbetrachtungen der Mehrfachresistenzen und ihrer Veränderungen im Jahresablauf

Während durch die obigen Untersuchungsergebnisse die Resistenzverhältnisse im Überblick dargestellt wurden, interessierten nun Veränderungen und Übergänge, die sich im Jahresablauf vollzogen hatten.

Es folgen nun Vergleichsbetrachtungen der Mehrfachresistenzen in den Klinikabteilungen und ihre Schwankungen, deren Ermittlung durch Auswertung der später folgenden epidemiologischen Kurven mit Hilfe des X-Quadrat Testes statistisch möglich war.

Um eine vollständige Analyse des Resistenzbildes zu erhalten, bot sich die Gegenüberstellung folgender Punkte an.

- a) Vergleich der Mehrfachresistenzen auf dem Chirurgischen und Internen Stationen im 1. Halbjahr
- b) Resistenzverschiebungen auf den Internen Stationen
Vergleich 1. Halbjahr/2. Halbjahr
- c) Resistenzverschiebungen auf den Chirurgischen Stationen
Vergleich 1. Halbjahr/2. Halbjahr
- d) Vergleich der Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen und Internen Stationen im 2. Halbjahr
- e) Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen und Internen Stationen
Vergleich 1. und 2. Halbjahr

Die enorme Bedeutung und Tragweite des Problems der Hospitalinfektionen zeigt sich in folgenden Ergebnissen:

- a) Vergleich der Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen und Internen Stationen im 1. Halbjahr (Abb. 5)

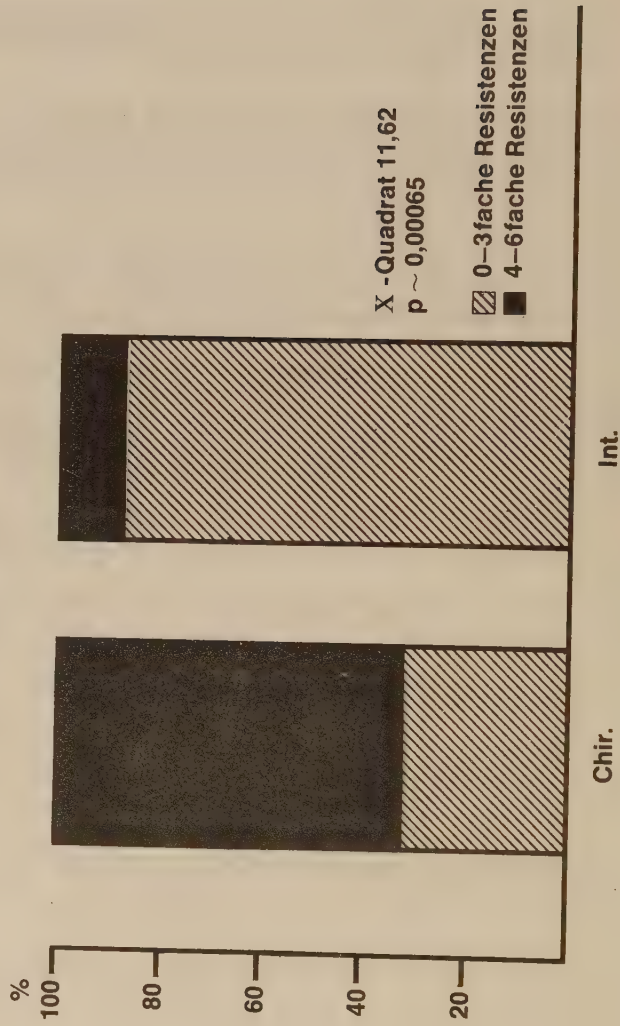
Die statistische Auswertung der epidemiologischen Kurven zeigt, daß im ersten Halbjahr 4-fache und höhere Resistenzwerte vorwiegend auf den Chirurgischen Stationen zu finden sind.

Während auf der Inneren Abteilung 0 bis 3-fache Resistenzen noch in über 80 % der Fälle vorhanden sind, kommen solche relativ niedrigen Resistenzwerte auf den Chirurgischen Stationen nur noch anteilmäßig bei etwa 30 Prozent der untersuchten Stämme vor.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß im Gegensatz zur Inneren Abteilung zu Jahresbeginn auf der Chirurgie bereits ein Keimpotential vorlag, das relativ hohe Mehrfachresistenzen aufzuweisen hatte (Abb. 5).

Abb. 5: Mehrfachresistenzen in der Kinderklinik
Vergleich: Chir. Stationen/Int. Stationen, 1. Halbjahr 1972

(Klebsiella pneumoniae)



b) Resistenzverschiebungen auf den Internen Stationen
Vergleich 1. Halbjahr/2. Halbjahr (Abb. 6)

Bei bekannter Ausgangssituation interessierte nun, ob und falls ja, welche Veränderungen hinsichtlich des Resistenzspektrums im Ablauf des Jahres aufgetreten sind.

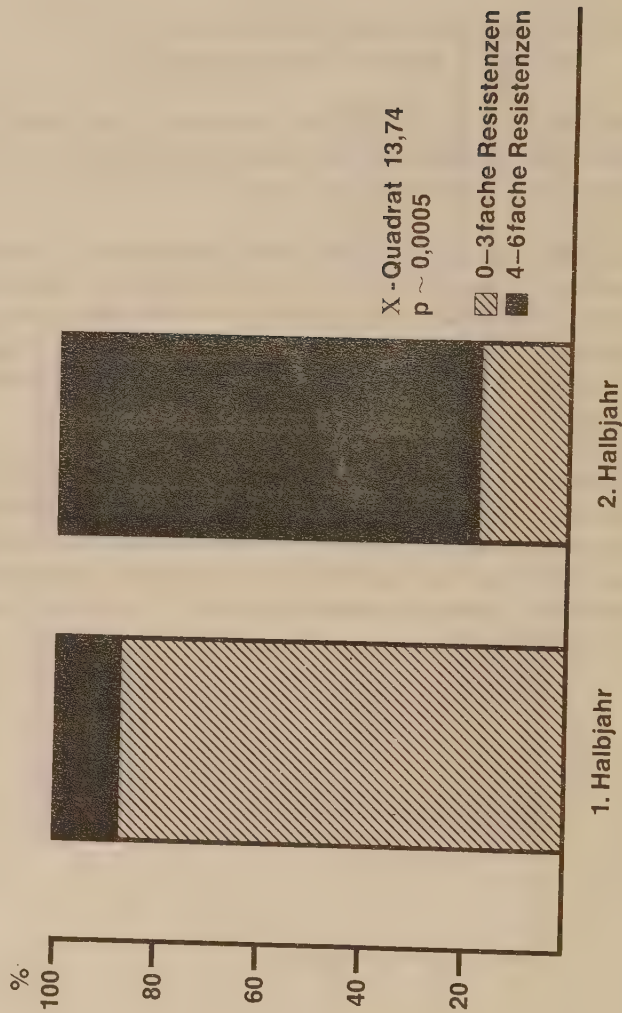
Betrachtet man zunächst unter diesem Gesichtspunkt die Verhältnisse auf der Inneren Abteilung, so zeigt sich, daß im Verlauf der Epidemie eine enorme Zunahme des Anteils der 4-fachen und höheren Resistenzen erfolgt war, die im 2. Halbjahr mehr als 80 Prozent der untersuchten Fälle ausmachten, gegenüber nur etwa 10 Prozent im 1. Halbjahr.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß auf den Internen Stationen gegenüber der anfänglich vorgelegenen Resistenzsituation ein enormer Anstieg des Keimpotentials mit hohen Mehrfachresistenzen erfolgt war, bei gleichzeitig entsprechender Abnahme des Anteils der 0 bis 3-fachen Resistenzen von fast 90 Prozent auf knappe 20 Prozent (Abb. 6).

Abb. 6:

**Resistenzverschiebungen in der Kinderklinik/Int. Stationen
Vergleich: 1. Halbjahr/2. Halbjahr 1972**

(Klebsiella pneumoniae)



c) Resistenzverschiebungen auf den Chirurgischen Stationen
Vergleich 1. Halbjahr/2. Halbjahr (Abb. 7)

Die obigen Ausführungen zeigten die beträchtlichen Resistenzveränderungen, die im Verlauf der Epidemie auf den Internen Stationen aufgetreten waren.

In folgender Untersuchung soll nun dargestellt werden, in welchem Maße die Chirurgischen Stationen ebenfalls von Resistenzverschiebungen im entsprechenden Zeitraum betroffen waren.

Wie oben bereits ausgeführt worden war, lag der Anteil der hohen Mehrfachresistenzen auf der Chirurgie im ersten Halbjahr bereits um ein beträchtliches höher als auf den Inneren Abteilungen.

Dennoch läßt sich auch hier ein Resistenzanstieg eindeutig erkennen, der jedoch nicht die Signifikanz wie auf den Internen Stationen erreichte.

Die Gesamtsituation auf der Chirurgie, die durch eine sehr hohe Ausgangsresistenz zu Jahresbeginn geprägt war, läßt den weniger deutlichen Unterschied der Resistenzlage zwischen erstem und zweitem Halbjahr verständlich werden.

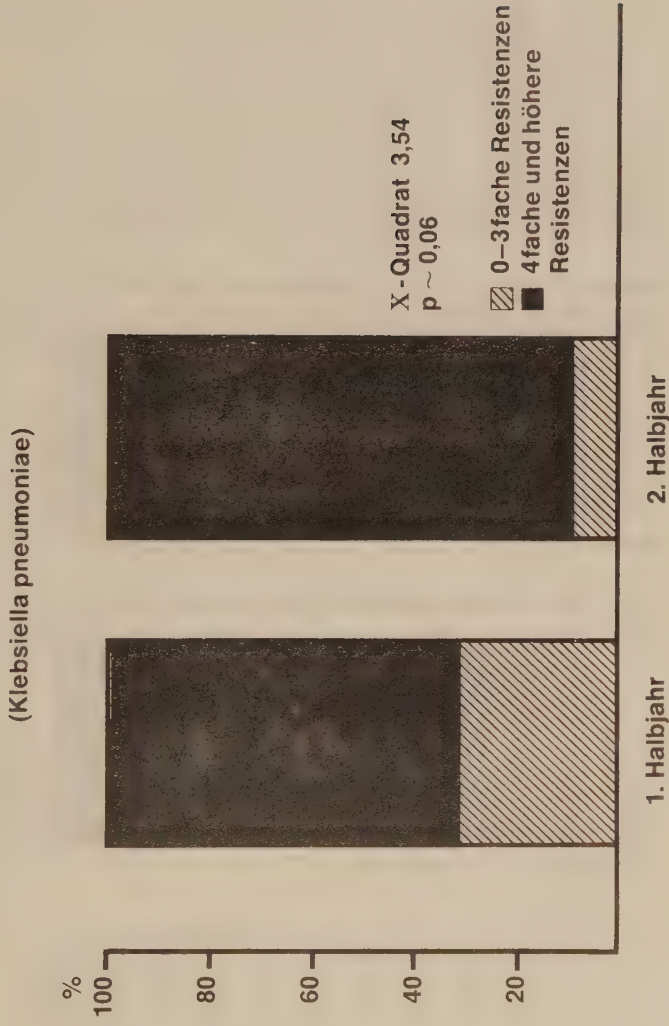
In der zweiten Jahreshälfte lag insgesamt auf der Chirurgie folgende erschreckende Situation vor, nämlich daß ca. 90 Prozent der mit Klebsiellen infizierten Kinder eine 4-fache oder noch höhere Resistenz aufwiesen, gegenüber einem Anteil von knapp 70 Prozent der im ersten Halbjahr untersuchten Fälle.

Der Anteil der 0 - 3-fachen Resistenzen betrug also gegen Jahresende nur noch knappe 10 Prozent, gegenüber immerhin noch ca. 30 Prozent im ersten Halbjahr.

Im Überblick zeigt sich auch hier die ungünstige Ausgangssituation des chirurgisch versorgten Patientengutes für die Entwicklung von Mehrfachresistenzen bereits unter nicht epidemischen Bedingungen, die zu Zeiten erhöhter Gefährdung und verstärkter Ausbreitung ein bedrohliches Ausmaß annehmen können (Abb. 7).

Abb. 7:

Resistenzverschiebungen in der Kinderklinik / Chir. Stationen Vergleich: 1. Halbjahr/2. Halbjahr 1972



- d) Vergleich der Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen und Internen Stationen im 2. Halbjahr (Abb. 8)

Vergleicht man die nun folgende Graphik mit der ersten vergleichenden Darstellung auf Seite 36, so zeigt sich, daß sowohl auf der Chirurgie als auch auf der Inneren Abteilung eine beträchtliche Zunahme der hohen Mehrfachresistenzen im Jahresablauf erfolgt war.

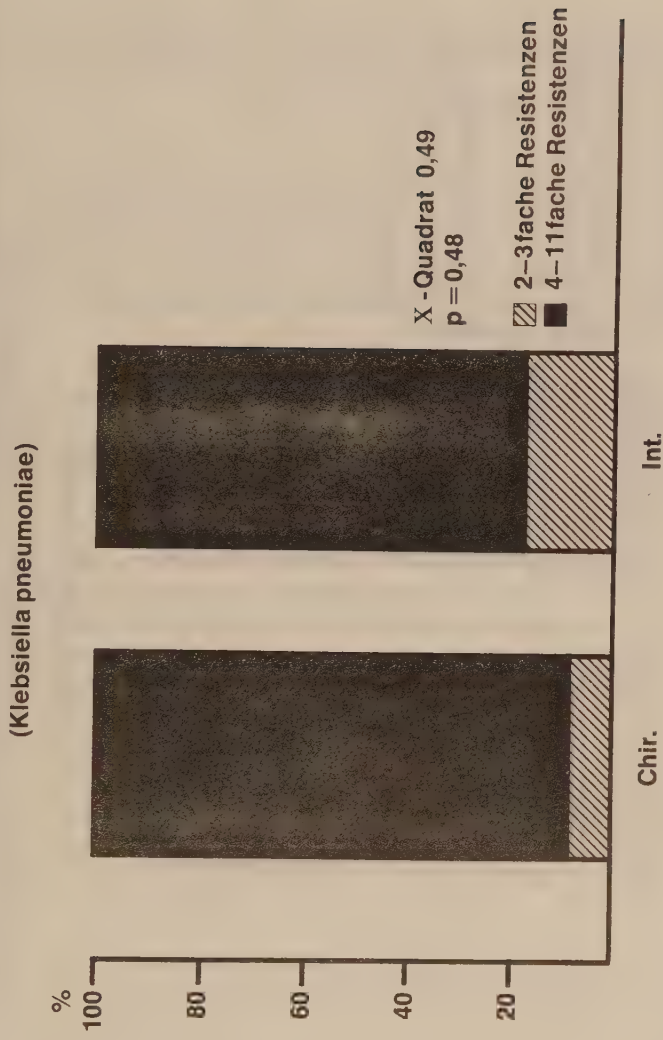
Besonders eklatant ist der gegenüber dem ersten Halbjahr sprunghafte Anstieg der hohen Mehrfachresistenzen auf den Internen Stationen, der eine Annäherung der Resistenzverhältnisse in beiden Klinikbereichen zur Folge hatte.

Diese Angleichung der hohen Mehrfachresistenzwerte war von so eindeutigem Ausmaß, daß von einem signifikanten Unterschied der hohen Resistenzen bezüglich ihres Auftretens in den beiden Abteilungen im zweiten Halbjahr nicht mehr gesprochen werden kann.

Sowohl auf den Chirurgischen als auch auf den Internen Stationen lagen die 4-fachen und höheren Resistenzwerte nun anteilmäßig bei über 80 Prozent der getesteten Stämme.

Auf Grund dieser Ergebnisse liegt die Folgerung nahe, daß eine Resistenzübertragung von der Chirurgie auf die Innere Abteilung vonstatten gegangen sein könnte, die zu den oben geschilderten Resistenzverhältnissen geführt hatte und auf deren Mechanismen noch einzugehen sein wird (Abb. 8).

Abb. 8: Mehrfachresistenzen in der Kinderklinik
Vergleich: Chir. Stationen/Int. Stationen, 2. Halbjahr 1972



e) Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen und Internen Stationen

Vergleich 1. Halbjahr/2. Halbjahr (Abb. 9)

Während in den vorhergehenden Untersuchungen die Resistenzverschiebungen im Hinblick auf Unterschiede in einzelnen Klinikbereichen abgehandelt worden waren, zeigt die nun folgende Darstellung, wie sich die Resistenzen im gesamten Klinikbereich, also bei gemeinsamer Betrachtung der Chirurgischen und Internen Stationen, im Ablauf des Jahres veränderten.

Erwartungsgemäß kam es, wie aus der graphischen Darstellung Abbildung Nr. 9 ersichtlich wird, im gesamten Klinikbereich in bezug auf die erfaßten Klebsielleninfektionen zu einem deutlichen Anstieg der 4-fachen und höheren Resistenzwerte.

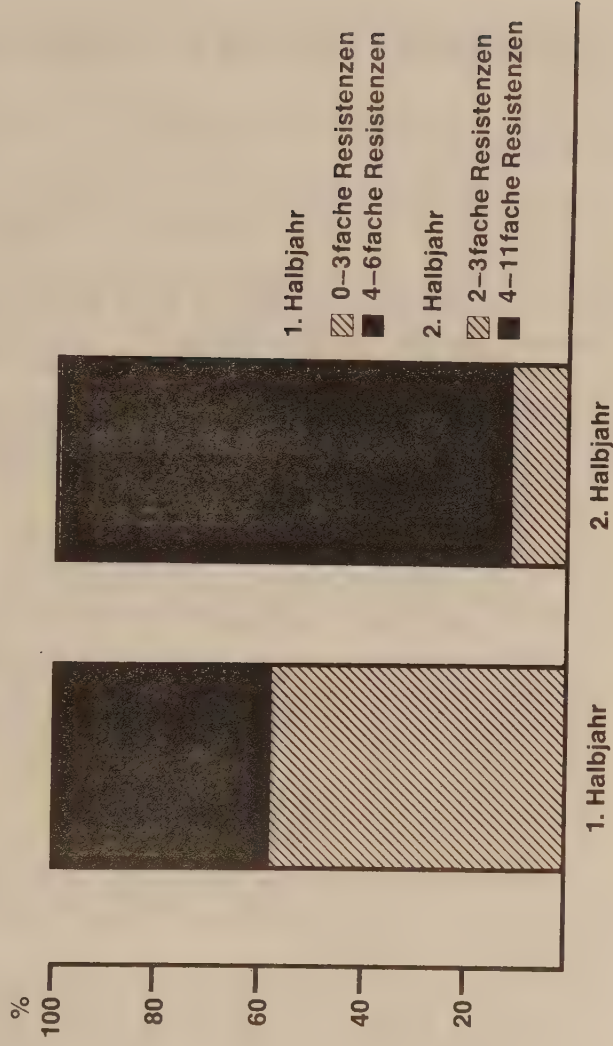
Die enorme Bedeutung dieses Anstieges wird ersichtlich, wenn man mit der Situation in der ersten Jahreshälfte vergleicht, in der nur bei etwa 40 Prozent der erfaßten Fälle 4-fache und höhere Resistenzwerte ermittelt worden waren, im zweiten Halbjahr hingegen der Anteil der hochresistenten Stämme fast 90 Prozent betrug.

Nur noch ca. 10 Prozent der an der Klebsiellenepidemie beteiligten Kinder wiesen also im 2. Halbjahr eine Resistenz gegen weniger als drei der angewandten Antibiotika auf, gegenüber einem Anteil von immerhin noch knapp 60 Prozent in der ersten Hälfte des Jahres.

Abb. 9:

Mehrfachresistenzen in der Kinderklinik/Chir. u. Int. Stationen Vergleich: 1. Halbjahr/2. Halbjahr 1972

(Klebsiella pneumoniae)



f) Zusammenfassende Vergleichsstudie der Resistenzverschiebungen

Als abschließende Zusammenfassung der Vergleichsanalysen läßt sich folgendes sagen:

Bereits in der ersten Jahreshälfte fanden sich auf den Chirurgischen Stationen bei fast zwei Dritteln der untersuchten Fälle 4-fache oder noch höhere Resistenzwerte, wohingegen auf der Inneren Abteilung im gleichen Zeitabschnitt der Anteil der 0 - 3-fachen Resistenzen noch bei fast 90 Prozent lag.

Man könnte also folglich davon ausgehen, daß der Anteil der hoch-resistenten R-Faktoren tragenden Stämme von den Chirurgischen Stationen aus weiterverbreitet worden war, wobei dies zunächst noch als Annahme zu gelten hat und auf eine mögliche Beteiligung von R-Faktoren später noch einzugehen sein wird.

Betrachtet man nun die Verhältnisse im zweiten Halbjahr, so läßt sich unschwer erkennen, daß sowohl auf der Chirurgie als auch auf der Inneren Abteilung ein Resistenzanstieg erfolgt war, wobei insbesondere zu beachten ist, daß auf beiden Abteilungen eine weitgehende Angleichung der Resistenzwerte stattgefunden hat.

Die Resistenzsituation auf beiden Abteilungen entsprach sich nun also weitgehend.

Auf der Chirurgie waren im 2. Halbjahr 90 Prozent der Stämme hoch-resistent, auf der Inneren Abteilung etwa 80 Prozent.

Eine Resistenzübertragung von den Chirurgischen auf die Internen Stationen könnte also erfolgt sein, deren Tragweite aus obigen Ausführungen zu ersehen ist.

Nur noch jedes 5. Kind auf der Inneren Abteilung und jedes 10. Kind auf der Chirurgie wies im zweiten Halbjahr eine Resistenz gegen weniger als drei der therapeutisch angewendeten Antibiotika auf.

Auf beiden Abteilungen ist im Ablauf des Jahres ein eindeutiger Resistenzanstieg zu erkennen.

Besonders gravierend ist die Zunahme auf der Inneren Abteilung, deren Ursache mit hoher Wahrscheinlichkeit in einer Resistenzübertragung von der Chirurgie auf die Internen Stationen gelegen hat, worauf im folgenden noch Bezug genommen wird.

Während auf der Inneren Abteilung im ersten Halbjahr eines von zehn Kindern eine über 3-fache Resistenz aufwies, waren es im zweiten Halbjahr bereits acht von zehn untersuchten Patienten.

Auf der Chirurgie ließen sich bereits im ersten Halbjahr bei sieben von zehn Kindern 4-fache und höhere Resistenzen feststellen, im zweiten Halbjahr sogar bei neun von zehn Patienten.

Betrachtet man nun Chirurgische und Interne Stationen zusammen, so ergibt sich im Ablauf des Jahres insgesamt gesehen ein Anwachsen des Anteils der hochresistenten Stämme von 40 Prozent auf über 80 Prozent.

Dies bedeutet, daß nun die Zahl der hochresistenten Stämme auf das Doppelte gegenüber dem Jahresbeginn angewachsen war, daß also mit anderen Worten fast 90 Prozent der Kinder mit Klebsielleninfektionen eine 4-fache oder noch höhere Resistenz boten.

Diese Ergebnisse machen die große Bedeutung nosokomialer Infektionen ersichtlich, insbesondere im Hinblick auf das große Therapieproblem, das mit diesem Phänomen in Zusammenhang steht.

Erst retrospektiv ließen sich Umfang und Tragweite der Klebsiellenepidemie voll überblicken, und nur ein konsequentes therapeutisches Vorgehen konnte eine weitere Ausweitung und Verbreitung der Stämme verhindern, die durch den teilweisen Besitz von R-Faktoren einen besonderen Gefahrenpunkt für den Epidemieverlauf darstellten.

B) Verbreitung der multipel resistenten Klebsiellenstämme in der Klinik (Abb. 10)

a) Einführung

Um Entstehungsort und Mechanismen der Verbreitung von Klebsielleninfektionen mit multipel resistenten Erregern darstellen zu können, wurde zunächst überprüft, inwiefern die Zunahme der resistenten Stämme in der Klinik möglicherweise mit einer Verlegung der Keimträger innerhalb des Hauses in kausalem Zusammenhang stehen könnte.

Zur Überprüfung dieser Fakten wurde in folgender Weise vorgegangen. Die Rekonstruktion erfolgte durch graphische Darstellung dieser fünf Parameter (Abb. 10):

- I. Behandlungszeiträume (durchgehende, horizontal gezeichnete Linien)
- II. Verlegungen auf andere Stationen (vertikale durchgezogene Linien)
- III. Verlegungen bzw. Wiederaufnahmen nach zwischenzeitlicher Entlassung (gestrichelte Linien)
- IV. Zeitpunkte der Erregerisolierung und Resistenzbestimmung (Vierecke: 4-fache und höhere Resistenzwerte, Kreise: Werte unter 4-facher Resistenz)
- V. Kapseltypen der jeweils isolierten Erreger

Graphisch wurden dabei unter Berücksichtigung obiger Kriterien, getrennt nach Chirurgischen und Internen Stationen, die Klebsielleninfektionen im maßgeblichen Zeitraum von 12 Monaten dargestellt, wobei einige der in die vorangegangenen statistischen Erhebungen miteinbezogenen Stämme auf Grund des Fehlens epidemiologischer Daten nicht miterfaßt werden konnten.

Auf Grund der erhaltenen Übersicht konnte eine exakte Rekonstruktion der Verhältnisse während der Klebsiellenepidemie vorgenommen werden.

Die Kenntnis der kausalen Zusammenhänge und der Rückschluß auf mögliche Übertragungs- und Ausbreitungswege ist notwendig, um durch gezieltes Vorgehen und Präventivmaßnahmen derartige epidemische Erregerausbreitungen verhindern zu können.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

b) Verteilung der Mehrfachresistenzen in den Klinikbereichen

Die rein orientierende Betrachtung von Abbildung 10 auf Seite 58 zeigt, wie auch bereits in den statistischen Berechnungen bewiesen wurde, daß in der ersten Jahreshälfte auf den Chirurgischen Stationen bereits wesentlich häufiger Isolierungen hoher Mehrfachresistenzen aufgetreten waren als während des gleichen Zeitraumes auf der Inneren Abteilung.

In der zweiten Jahreshälfte läßt sich die deutliche Veränderung der Verhältnisse bezüglich des Vorliegens von Mehrfachresistenzen unschwer erkennen, die nun in der überwiegenden Mehrzahl auf den Internen Stationen isoliert worden waren.

c) Kontaktmöglichkeiten zwischen den an Klebsielleninfektionen erkrankten Kindern

Die Graphik zeigt, daß eine Kontaktmöglichkeit zwischen den Patienten auf den einzelnen Stationen in den meisten Fällen gegeben war, wobei einige Male bei einem zeitlichen Zwischenraum von drei bis vier Wochen noch mit einer indirekten Kontaktmöglichkeit gerechnet werden kann.

In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, daß bei vier Fällen auf der Inneren Abteilung, bei denen sich weder die Möglichkeit eines direkten noch eines indirekten Kontaktes nachweisen ließ, ohne einen Anspruch auf statistische Signifikanz erheben zu wollen, nach Austestung eine ausgesprochen niedrige, nämlich eine 2-fache Resistenz vorgelegen hat.

(Patient auf Station Säugling II im September, Patient auf Station Intern II Mitte März, Patienten auf Station Intern II im Januar und Januar/Februar.)

Andererseits zeigte die bei einer Säuglingsschwester Anfang September erfolgte Keimisolierung und Resistenzbestimmung das Vorliegen einer sehr hohen, nämlich einer 8-fachen Resistenz, wobei in diesem Fall zwangsläufig ein häufiger Kontakt mit den infektiös erkrankten Kindern vorgelegen hat.

d) Kontaktmöglichkeiten zwischen Patienten der Chirurgischen und Internen Abteilungen

Durch zahlreiche im Ablauf des Jahres erfolgte Verlegungen zwischen Chirurgischen und Internen Stationen war also nicht nur die Voraussetzung für die Übertragung infektiösen Materials zwischen Patienten einer Abteilung, sondern innerhalb der gesamten Klinik gegeben.

Bei der Erfassung der Stämme aus den verschiedenen Stationen fiel auf, daß die Stationen mit der größten Klebsielleninzidenz, nämlich die Stationen Chirurgie IIa/b, von Januar bis März 1972 die einzigen waren, die hochresistente Isolate aufwiesen.

Ab März konnten auch auf anderen Stationen vereinzelt hochresistente Keime isoliert werden, ohne daß zunächst ein Zusammenhang mit den auf den Stationen Chirurgie IIa/b aufgetretenen Resistenzen erkennbar wurde.

Von dieser Station II stammten die meisten Isolierungen, nämlich 26.

Die übrigen Stationen mit sehr häufiger Klebsielleninzidenz, nämlich die Frühgeborenenstation mit insgesamt 15 Isolat, hatte jedoch bis August lediglich einen einzigen hochresistenten Klebsiellenstamm aufzuweisen, nämlich im Monat März.

Erst ab Juli zeigten sich auf dieser Station bei 6 Säuglingen hochresistente Stämme.

Der erste dieser im Juli aufgetretenen Stämme stammt von einem Kind, das vorher viermal die Station wechselte, nämlich von Station Chirurgie IIa auf Säugling I, dann wieder zurück auf Chirurgie IIa und dann auf die Frühgeborenenstation, um dann auf Station IX (Intern) zu bleiben.

Zu diesem Zeitraum waren bei dem Kind bei einer anfangs bestehenden 3-fachen Resistenz nun eine 8-fache Resistenz Ende August festzustellen.

Mit dem Verlegen dieses Kindes auf die Frühgeborenenstation konnten dort nur noch hochresistente Stämme isoliert werden.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, daß durch das Verlegen der Kinder aus der Station II regelmäßig auf neuen Stationen, wie beispielsweise auf den Internen, hochresistente Keime nachgewiesen werden konnten.

Bis auf den einen Fall auf der Frühgeborenenstation handelte es sich also um eine lückenlose Infektkette, ausgehend von Station Chirurgie II, wenn man das Zusammenverlegen von Säuglingen und Kleinkindern besonders auf einer Station als ausreichende Kontaktmöglichkeit zugrunde legt. Pflegerisch ist diese Annahme durchaus gerechtfertigt, da die meisten Kinder gewickelt werden mußten und dadurch die Verschleppung eines oder einiger hochresistenter Keime durchaus im Bereich des Möglichen lag.

e) Kapseltypen und Resistenzausbreitung

Die Kapseltypisierung, die von Frau Dr. Ida ØRSKOV durchgeführt worden war, ergab, daß es sich um verschiedene multipel resistente Stämme handelte, die zwar eine Stationsgebundenheit, jedoch keine bevorzugte Fixierung an bestimmte auffällige Kapseltypen aufwiesen.

Obwohl eindeutig nachzuweisen ist, daß hochresistente Klebsiellensämme aus der Chirurgie verschleppt worden waren, beispielsweise Kapseltyp 2, konnte dieser Kapseltyp außerdem nur noch einmal auf Station Säugling I, Intensivpflegestation und Herzstation isoliert werden, hingegen der Kapseltyp 17 sechsmal auf der Frühgeborenenstation.

Auf Grund des Vergleiches von Kapseltypen und Resistenzen läßt sich eine Aussage machen über den wahrscheinlichen Verbreitungsmechanismus der Klebsiellenepidemie.

Beispielsweise traten im Zeitraum von Januar bis März auf den Chirurgischen Abteilungen bei sieben Isolierungen jeweils eine 5-fache Resistenz auf. Die Bestimmung der Kapseltypen ergab dabei bei einem Patienten auf Chirurgie IIa Typ Nr. 61; dieser Typ zeigte sich ebenfalls bei einem von der Säuglingsstation auf die Chirurgie verlegtem Kind.

In diesem Fall läßt der enge zeitliche Kontakt hinsichtlich des stationären Aufenthaltes infolge der Typenübereinstimmung den Schluß auf eine Resistenzübertragung bzw. Ausbreitung durch Streuung eines bestimmten Kapseltyps zu.

Eine dreimalige Isolierung von Kapseltyp 2 im Februar bei Patienten mit 5-fachen Resistenzen auf der Chirurgie IIa läßt den gleichen Mechanismus der Resistenzübertragung als am wahrscheinlichsten erscheinen.

Anfang März wurde auf der Chirurgie I Kapseltyp 17 bei einem Kind isoliert, das ebenfalls eine 5-fache Resistenz aufwies.

Da die oben genannten Patienten sämtlich eine 5-fache Resistenz in einem begrenzten zeitlichen Raum aufwiesen und ein gegenseitiger Kontakt nachweislich bestand, es sich aber dennoch um drei verschiedene Kapseltypen, nämlich K 61, K 2 und K 17 handelte, kann der Schluß gezogen werden, daß außer einer Typenausbreitung auch eine extrachromosomale Übertragung stattgefunden hat.

Eine 5-fache Resistenz lag in diesem Zusammenhang ferner bei einem Kind vor, das im Monat Februar von Chirurgie IIa auf Station Säugling II verlegt worden war und in Zusammenhang mit seinem Aufenthalt auf der Chirurgie dort engen Kontakt mit 2 Kindern hatte, die bei 5-facher Resistenz Kapseltyp 16 zeigten, selbst aber, bei gleicher Resistenzhöhe, Kapseltyp 17 aufwies, so daß hier ebenfalls eine Übertragung durch R-Faktoren angenommen werden kann, da Kapseltyp 17 zu diesem Zeitpunkt anderweitig noch nicht vorgelegen hat.

Im Zeitraum April/Mai wurden auf der Chirurgie bei 3 Isolierungen eine 3-fache Resistenz erhalten, wobei es sich um Patienten handelte, bei denen gegenseitige Kontaktmöglichkeiten bestanden.

Auch in diesem Fall handelte es sich dreimal um verschiedene Kapseltypen (Typ Nr. 16, 3 und 30), weswegen eine Resistenzübertragung durch Typenausbreitung zu verneinen ist.

Kapseltyp 16 findet sich erneut im Juni auf Chirurgie IIa und zwar zweimal beim gleichen Patienten mit 5-facher Resistenz und zum gleichen Zeitpunkt mit ebenfalls 5-facher Resistenz bei einem Kind auf Chirurgie IIb, wobei auf Grund der Kapseltypenübereinstimmung möglicherweise eine direkte Keimübertragung stattgefunden hat.

Dieser Patient lag Ende Juni/Anfang Juli auf Chirurgie IIa und wurde von dort auf die Säuglingsstation verlegt und stand dort in Kontakt mit einem Patienten, der seinerseits wiederum auf Station Intern II verlegt wurde und dort bei viermaliger, im Abstand von mehreren Tagen durchgeführten Erregerisolierung Kapseltyp 16 aufwies, jedoch mit zunehmend steigenden Resistenzwerten (4 - 5 - 7 - 8), wobei infolge des kurzen zeitlichen Zwischenraumes zwischen den Isolierungen extrachromosomalen Vorgängen eine Rolle zukommen könnte.

Ein weiterer Patient auf der Herzstation wies ebenfalls bei 5 Isolierungen jeweils Kapseltyp 16 auf, wobei eine Kontaktübertragung mit den zwei oben angeführten Patienten infolge Verlegung stattgefunden haben könnte.

Gegen diesen Übertragungsmechanismus spricht andererseits, daß bei diesem Patienten neben drei 4-fachen Resistenzen auch eine 5-fache und sogar eine 9-fache Resistenz vorlagen, die bei den Kontaktpatienten nicht aufgetreten waren.

Wie auf Grund der angeführten Beispiele bereits ersichtlich ist, handelt es sich bei der vorliegenden Klebsiellenepidemie ursächlich um zwei Mechanismen der Resistenzausbreitung, wobei einerseits der direkten Resistenzübertragung durch R-Faktoren eine Rolle zukommt, andererseits eine Keimverschleppung und Typenausbreitung die allgemeine Resistenzsituation ungünstig beeinflußt. Durch die Darlegung folgender Fälle läßt sich das Gesagte noch verdeutlichen:

Auf Station Chirurgie IIb konnte im September bei einer Kinderschwester Kapseltyp 16 isoliert werden, wobei eine 8-fache Resistenz vorlag und infolgedessen die Krankenschwester bezüglich der Verschleppung hochresistenter Keime einen hohen Risikofaktor darstellte.

Im Zeitraum August/September/Oktober zeigte sich auf der Frühgeborenenstation ein sechsmaliges Auftreten von Kapseltyp 17 bei verschiedenen Patienten mit viermal 5-facher und zweimal 4-facher Resistenz. Dabei lag mit hoher Wahrscheinlichkeit infolge des übereinstimmenden Zeitraumes eine R-Faktoren Übertragung vor, da Kapseltyp 17 sonst nicht in einem diesen Fällen entsprechenden örtlichen und zeitlichen Zusammenhang aufgetreten war.

Somit könnte hier eine R-Faktoren Übertragung der 4- und 5-fachen Resistenzen, ausgehend von den auf der Herzstation und auf Station Intern II liegenden, Kapseltyp 16 aufweisenden Patienten, vonstatten gegangen sein, deren Keim- bzw. Resistenzübertragung, wie oben ausgeführt, insbesondere von Station Chirurgie IIa aus erfolgt war.

Die auf der Beobachtungsstation aufgetretenen sehr hohen Resistenzwerte (9, 9, 7, 8) stammten von einem Patienten, der von Station Chirurgie IIa verlegt worden war und überwiegend Kapseltyp 2 aufwies.

Im ersten Halbjahr lagen auf den Internen Stationen die Resistenzwerte in niedrigen Bereichen, wobei sich folgende Kapseltypen isolieren ließen:

K 62 (2x); K 59 (3x); ferner K 55; K 2; K 7 und 3 kapselfreie).

Im zweiten Halbjahr traten auf der Inneren Abteilung diese Kapseltypen bis auf 2 kapselfreie (hochresistent) und einmal Typ 2 (2-fach resistent), ansonsten nicht mehr auf.

Man kann infolgedessen davon ausgehen, daß eine Übertragung der noch relativ geringen Zahl von Resistenzen auf verschiedene Kapseltypen stattgefunden hat (K 62, K 55, K 59, K 7), zudem aber auch, wie bereits auf der Chirurgie, eine abteilungsgebundene Typenverbreitung wahrscheinlich ist.

Im zweiten Halbjahr kam es dagegen auf den Internen SEktionen offensichtlich zu einer epidemischen Ausbreitung von K 16 und K 17 aufweisenden, hochresistenten Stämmen, wobei wahrscheinlich zunächst auf der Chirurgie im ersten Halbjahr Stämme völlig verschiedener Kapseltypen durch extrachromosomale Resistenzübertragung hochresistent geworden waren und anschließend die Verschleppung insbesondere von Typ 16 und Typ 17 auf die Innere Abteilung erfolgt war, wie oben ausgeführt wurde.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Kapseltyp 16 möglicherweise durch Kontakt im Juli auf Station Säugling I mit dem von Chirurgie IIa (K 16; 5-fach resistent) verlegten Kind auf Intern II eingeschleppt worden war, sich dort weiterverbreitete und, wie oben angegeben, eine extrachromosomale Resistenzübertragung auf Kapseltyp 17 erfolgt war.

In diesem Zusammenhang fand möglicherweise eine Rückverschleppung (Personal ?) auf die Chirurgie statt, da Typ 17 nach halbjährlichem Intervall im Oktober erstmals wieder auf der Chirurgie isoliert worden war.

Auf Chirurgie IIa könnte im September auf den Stamm mit Kapseltyp 24 ebenfalls eine extrachromosomale Resistenzübertragung stattgefunden haben, da dieser Kapseltyp völlig isoliert auftrat.

Ferner besteht die Möglichkeit, daß die 8-fache Resistenz, die Anfang September bei einer Schwester auf Chirurgie IIb isoliert worden war - es handelte sich dabei um Kapseltyp 16 - auf Typ 2 eines sich zum gleichen Zeitpunkt auf der Chirurgie befindlichen Kindes übertragen wurde, bei dem sich nach Verlegung auf die Beobachtungsstation 9- und 8-fache Resistenzen zeigten.

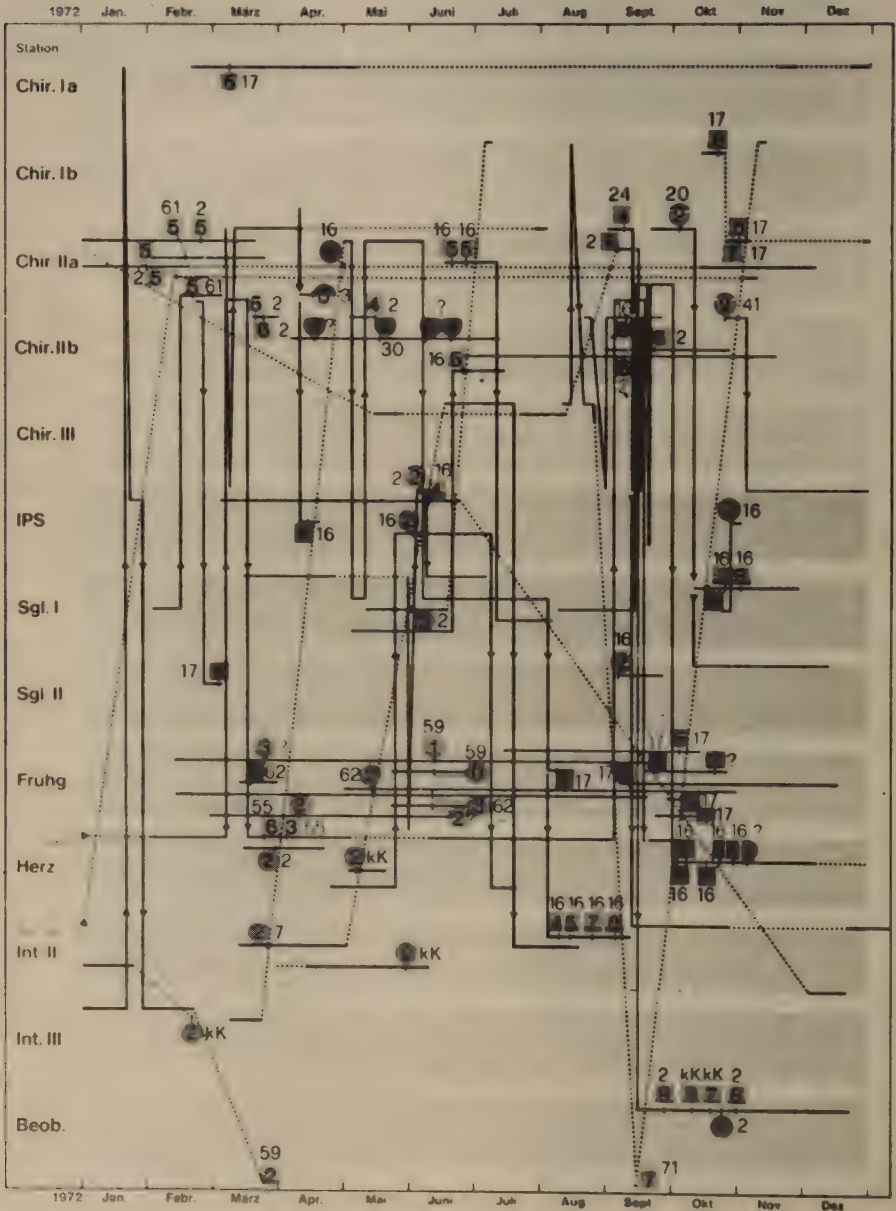
An diesen Beispielen zeigt sich, daß das stationsgebundene gehäufte Auftreten bestimmter Resistenzwerte, z.B. Resistenzwert 5 auf

der Chirurgie im ersten Halbjahr etc., bei unterschiedlichen Kapseltypen mit großer Wahrscheinlichkeit kausal durch extrachromosomale Resistenzübertragung bedingt war, die dann, wie obige Beispiele ebenfalls zeigen, zu einer epidemischen Ausbreitung führte, der teils wiederum eine R-Faktoren Übertragung, teils aber auch eine Typenverbreitung zugrunde lag.

Abb. 10:

Verbreitung multipel resistenter Klebsiellenstämme

(29 verschiedene Kapseltypen)
innerhalb von 12 Monaten an der Univ. Kl. Kl. München



IV. DISKUSSION

Zunächst Bezug nehmend auf die Ergebnisse hinsichtlich der Häufigkeit von Klebsielleninfektionen läßt sich folgendes sagen:

Mit zunehmendem Alter nimmt die Frequenz der Erkrankungen durch *Klebsiella pneumoniae* wohl aus dispositionellen Gründen eindeutig ab. Bereits nach Abschluß des ersten Lebensjahres ist ein deutlicher zahlenmäßiger Rückgang der Infektionen zu erkennen.

K.O. GUNDERMANN konnte in seinen Untersuchungen über die Keimbelaugung in den verschiedenen Krankenhausbereichen entsprechend der hier aufgeführten Ergebnisse ein besonders häufiges Vorkommen von Klebsiellen auf den Säuglingsabteilungen bestätigen (8).

Weitere Autoren, wie U. LEMBKE, B. WIEDEMANN und H. KNOTHE, legten ebenfalls in ihrer Arbeit über das Vorkommen von Bakterien der Enterobacteriaceae-familie in der Darmflora verschiedener Personengruppen dar, daß Klebsiellen in Kinderkliniken, und dort wiederum insbesondere auf Neugeborenenstationen, sehr häufig anzutreffen sind (19).

Als Ursache für diese Häufung kann ein Zusammentreffen folgender Faktoren angenommen werden:

Einesteils stellt das noch mangelhaft ausgebildete Abwehrsystem des Kleinkindes eine günstige Voraussetzung für die Manifestation einer Infektion beim Säugling dar, andererseits spielt dabei die Umgebung der Patienten im Hinblick auf Verunreinigungen durch Windeln und Übertragung durch das Pflegepersonal mit nachfolgender Kontamination medizinischer Geräte, Infusionen und ähnlichem eine nicht unbeträchtliche Rolle (4).

Obige Aussagen finden ihre Bestätigung in einem auch in unserer Arbeit nachgewiesenen gehäuften Auftreten einzelner Kapseltypen auf bestimmten Stationen.

Bei mehreren der im Klinikbereich nachgewiesenen Kapseltypen ließ sich folgerichtig eine eindeutige Präferenz bestimmter Abteilungen erkennen.

Diese Keime fanden also auf den entsprechenden Stationen ein geeignetes Milieu für Vermehrung und Verbreitung.

Da eine solchermaßen zustande gekommene Vermehrung und Ausbreitung unter anderem auch als Grundlage für die Weitergabe von R-Faktoren gelten kann, muß die Einhaltung strengster hygienischer Maßnahmen zur Vermeidung von Hospitalinfektionen gefordert werden.

Eine Analyse der in den einzelnen Klinikbereichen vorherrschenden Kapseltypen bezüglich der Resistenzeigenschaften der zugehörigen Stämme zeigte, daß den auf den Stationen dominant vorkommenden Typen in der Mehrzahl der Fälle Klebsiellenstämmen zuzuordnen waren, die hohe Multipelresistenzen aufwiesen.

Insbesondere auf der Chirurgie, aber auch auf der Frühgeborenenstation wurde ferner ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter Multipelresistenzen und der Fixierung an bestimmte Kapseltypen deutlich.

Die übrigen Stationen ließen jedoch keine derartigen Zuordnungen in eindeutigem Maße erkennbar werden.

Die vorliegenden Fakten weisen darauf hin, daß im Ablauf der damaligen epidemischen Ausbreitung multipelresistenter Klebsiellenstämmen wohl die Verbreitung einzelner Kapseltypen eine Rolle spielte, insbesondere auf Stationen, die bezüglich der Entwicklung von Hospitalinfektionen prädestiniert sind, wie beispielsweise auf der Chirurgie.

Eine Negierung dieser Fakten widerspräche auch dem bisherigen Erfahrungsschatz der medizinischen Praxis, jedoch wird die Zugrundelegung einer Kapseltypenverbreitung als alleinige Ursache für die Resistenzverhältnisse im vorliegenden Fall der gegebenen Situation nicht gerecht.

Hinsichtlich der aufgeführten Antibiotikatestungsergebnisse ist zu sagen, daß die Testungen zwar die spezifische Resistenzsituation im angegebenen Zeitraum in der Klinik widerspiegeln, jedoch weitgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmen (REMLINGTON u. KLEIN).

Ein allgemeingültiges Behandlungsschema soll und kann dadurch jedoch nicht gegeben werden, da in unterschiedlichen Testungsbereichen verschiedene Resistenzsituationen zu erwarten sind, so daß eine spezifische Austestung stets notwendig ist und gefordert werden muß.

Auf Grund von Resistenzverschiebungen durch R-Faktoren, Selektion, Mutation etc. sind diese Ergebnisse zudem einem steten Wandel unterworfen.

Andererseits ist jedoch in den meisten Erkrankungsfällen eine sofortige Therapieeinleitung unumgänglich, und in diesem Zusammenhang ist die Kenntnis der hausinternen Resistenzsituation selbstverständlich von großem therapeutischem Wert. Ist die hausinterne Resistenzsituation, wie in den meisten Fällen, nicht bekannt, so ist die Ausrichtung der Therapie bis zum Eintreffen des Testungsergebnisses zwangsläufig zunächst nach allgemeinen Richtlinien bezüglich der Erregerempfindlichkeit vorzunehmen, wobei jedoch die eigentliche Resistenzsituation u.U. aus oben genannten Gründen nicht voll erfaßt wird.

In diesem Zusammenhang zeigte sich beispielsweise bei der Auswertung unserer Testungsergebnisse gegen das häufig von anderen Autoren bei Klebsielleninfektionen empfohlene Gentamycin ebenfalls keine nennenswerte Resistenzentwicklung. Bei genauer Nachprüfung erwies sich allerdings ein Teil der "Gentamycin empfindlichen" Stämme als geringgradig resistent.

Übereinstimmend mit anderen Autoren erschien die Resistenz gegen Gentamycin bei uns zunächst auf Grund des Agardiffusionstestes ebenfalls sehr niedrig. Die genannten Stämme wurden in unserem Fall bei der Testung durch den Agartest zunächst auch als empfindlich eingestuft.

Gegen die häufig therapeutisch empfohlenen Cephalosporine erwiesen sich jedoch in unserem Fall bereits 20 % der Stämme als resistent.

Erwartungsgemäß zeigte auch das Resistenzbild innerhalb der Klinik hinsichtlich des Vorkommens der höchsten Resistenzwerte die höchste Durchschnittsresistenz auf den Chirurgischen Stationen.

Leichtere Übertragungsmöglichkeit und eine höhere Exposition sind beim chirurgisch versorgten Patientengut durch Verbandwechsel und möglicherweise mangelhafte Wundhygiene besonders gegeben.

Durch die epidemiologischen Untersuchungen konnten die Faktoren der Entstehung der oben dargestellten epidemischen Verhältnisse der Klebsiellenverbreitung in der Klinik analysiert werden.

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Bereits zu Jahresbeginn lagen auf den Chirurgischen Stationen hochresistente, R-Faktoren tragende Stämme vor, die zum Teil ein an diesen Stämmen neuentdecktes Plasmid enthielten (G. LEBEK und P. ZOND: Ein Lactose Gen in einem nicht konjugierenden, fi+R-Faktor einer Klebsiella pneumoniae).

Diese Stämme dürften für die Epidemie im wesentlichen mitverantwortlich gewesen sein.

Ein rapider Anstieg von multipel resistenten Stämmen im Ablauf des Jahres ist deutlich zu erkennen, wobei die Interne Abteilung stärker betroffen war.

Durch eine hochdosierte antibiotische Therapie, die angesichts der speziellen Situation und der Schwere der Krankheitsbilder notwendig war, war die Grundlage für eine Selektion der hochresistenten, R-Faktoren tragenden Stämme gegeben. Kausal ermöglicht wurde die Ausbreitung der Epidemie durch den potentiellen Kontakt der Patienten auf den einzelnen Stationen sowie zwischen den Abteilungen, weshalb die Forderung, Patienten, die hochresistentes Keimmateriale aufweisen, pflegerisch wie infektiös erkrankt zu behandeln, insbesondere bezüglich einer Isolierung, zu unterstreichen ist.

Die Ausbreitung der hohen Resistenzen erfolgte einerseits also durch eine Verbreitung der verschiedenen Kapseltypen, andererseits kamen die Infektionen selbst auch durch eine Plasmid-bedingte Übertragung der Resistenzeigenschaften auf verschiedene andere Kapseltypen zustande.

Eine Epidemie, ursächlich allein bedingt durch die Verbreitung bestimmter Klebsiellatypen, die für das Zustandekommen der Infektion direkt verantwortlich waren, lag also offensichtlich auf Grund der unterschiedlichen Kapseltypen bei gleichem Resistenzverhalten nicht vor.

Da also keine Fixierung bestimmter Kapseltypen an einzelne Multipelresistenzen vorlag, kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß es sich trotz einer stationsgebundenen Häufung bestimmter Kapseltypen um eine teilweise extrachromosomale Resistenzübertragung handelte.

Allerdings muß bei den vorgelegenen Epidemie Verhältnissen auch zwangsläufig mit einer Keimverschleppung gerechnet werden, wie sich auch durch das gehäufte Vorkommen einzelner Kapseltypen auf verschiedenen Stationen aufzeigen ließ.

Den Beweis für die von uns gezogenen Schlußfolgerungen hinsichtlich der Übertragungsmechanismen bzw. Ausbreitungsmechanismen der Klebsiellen und ihrer Resistenzentwicklung, die wir auf Grund der epidemiologischen Studien zogen, konnten im Jahre 1978 G. LEBEK und Mitarbeiter dadurch erhärten, daß sich noch bei knapp der Hälfte der 1972 an der Klebsiellenepidemie beteiligten Stämme R-Faktoren nachweisen ließen, die zum Teil ein an diesen Stämmen neuentdecktes Plasmid enthielten (18).

Wie anfänglich ausgeführt wurde, kommen R-Faktoren als extrachromosomale Elemente bei gramnegativen Darmkeimen vor und können innerhalb kürzester Zeit Mehrfachresistenzen auf andere Keime übertragen, so daß es, wie auch im vorliegenden Fall, zu einem raschen Ausbreiten der hochresistenten Stämme kommen kann.

Dabei muß angenommen werden, daß durch Kontamination Resistenzübertragungen auf eine empfindliche Flora stattgefunden haben und so eine langdauernde Persistenz R-Faktoren tragender Stämme möglich geworden war.

Eine derartige Persistenz konnten im Jahre 1968 WIEDEMANN und KNOTHE nach vorausgegangener Infektion und Selektion, bei der möglicherweise R-Faktoren auf permanente Coli Typen übertragen worden waren, nachweisen (33).

SALZMANN und KLEMM (1968) sind der Auffassung, daß eine Konjugation jedoch nur dann vor sich gehen kann, wenn eine große Anzahl von Donor- und Recipientenzellen im Darm vorhanden sind (27).

Da diese Voraussetzungen im abgehandelten Fall unter Klinikbedingungen bei infektiös erkrankten Patienten mit Sicherheit gegeben sind, gelingt eine Implantation des Donorstammes und ermöglicht somit eine starke Verbreitung der R-Faktoren im Krankenhausbereich.

GUINEE konnte 1968 im Tierversuch unter entsprechenden Bedingungen nach Implantation der Stämme in vivo regelmäßig eine Übertragung von R-Faktoren erreichen (7).

In unserem Fall kam der Faktor eines starken Selektionsdruckes durch ausgedehnte antibiotische Behandlung hinzu, wodurch eine Eliminierung der R-Faktoren tragenden Stämme gebremst, wenn nicht völlig verhindert wurde.

Dabei erfolgt eine Selektion um so leichter, je mehr Determinanten im R-Faktor enthalten sind (32).

Als weiterer Gesichtspunkt kommt nach Untersuchungen von A.B. STURTEVANT u.a. hinzu, daß R-Faktoren, wie oben ausgeführt, aus einem resistance factor (rf) und einem resistance transfer factor (rtf) bestehen, und diese Komponenten zunächst unabhängig voneinander vorkommen können und sich erst nach Konjugation von zwei Bakterien zum kompletten R-Faktor vereinigen (29).

Da nun Untersuchungen von ANDERSON (2) ergaben, daß der rtf-Faktor in viel höherem Prozentsatz übertragen wird als der komplette R-Faktor, nach Antibiotikabehandlung andererseits aber eine selektive Anreicherung von rf- und R-Faktoren tragenden Bakterien erfolgt, ist gerade unter diesem Selektionsdruck wieder leicht eine Vereinigung zum kompletten R-Faktor möglich und dadurch die Grundlage für die starke Zunahme der 'infektiösen Resistenz' bei antibiotisch behandelten Patienten gegeben.

Zudem muß heute bereits mit einer gewissen Durchseuchung der Bevölkerung mit R-Faktoren gerechnet werden, wohl mitbedingt durch die Verbreitung von R-Faktoren beim Viehbestand, die durch eine prophylaktische Antibiotikaverabreichung induziert wurde.

Die allgemeine Durchseuchung betrifft besonders auch Kinder, die ja häufig auch unter normalen familiären Bedingungen, sei es durch Kindergärten oder Schulen etc., in Wohn- und EBgemeinschaften integriert sind.

So hatte LEBEK Untersuchungen über das Vorkommen von R-Faktoren bei verschiedenen Personengruppen vorgenommen und konnte beispielsweise bei Stuhlproben von 51 Rekruten in 26 Fällen antibiotikaresistente Coli-Bakterien nachweisen. Von diesen Stämmen erwiesen sich 23 als episomal resistent.

Bei Untersuchungen von Schulkindern wiesen 72 von 101 Kindern antibiotikaresistente Enterobacteriaceae auf, bei 66 dieser Patienten war die Resistenz ebenfalls infektiöser Natur (LEBEK).

B. WIEDEMANN, H. KNOTHE und P. HÜLZER konnten 1969 R-Faktoren bei 50 Prozent darmgesunder Probanden, die nicht in Kontakt mit Antibiotika standen und nicht hospitalisiert waren, nachweisen (34).

Anläßlich der gehäuften Isolierung multipel resistenter Stämme aus pathologischem Untersuchungsmaterial der Klinik kam es in unserem Fall zu einer genauen Überprüfung der Situation, insbesondere, nachdem niemals zuvor auch andernorts eine derartig hohe Aminoglycosid Resistenzrate von *Klebsiella pneumoniae* beobachtet worden war, die auch noch in den folgenden 3 Jahren bei Sepsiserregern festzustellen war.

Ausnahmslos handelte es sich hierbei, wie gesagt, um nosokomiale Infektionen.

Von den insgesamt aufgetretenen Neugeborenensepsisfällen wurde etwa ein Drittel (12 von 37) durch Klebsiellen hervorgerufen.

Mit Ausbreitung der hochresistenten Klebsiellenstämme erhöhte sich die Zahl der Neugeborenensepsisfälle insgesamt im Jahre 72/73 auf 66 Fälle, wobei allerdings der Klebsiellenanteil, wohl auf Grund der gezielteren Initialtherapie, bzw. Präventivgaben bei Operationen auf 8 Fälle absank.

Möglicherweise griff aber auch die höhere Resistenzquote auf andere gramnegative Erreger über. Diese gramnegativen Erreger wurden aber in unsere Resistenzuntersuchungen nicht einbezogen.

Unmittelbar nachdem von uns der Resistenzstatus des Jahres 1972 in seiner katastrophalen Entwicklung und Ausbreitung erkannt worden war, wurden im übrigen bei allen Präventiv- und Initialbehandlungen Ampicillin und Carbenicillin aus dem Therapierepertoire eliminiert.

In den Jahren 75 bis 77 wurden dann nur noch 70 Neugeborenen-Sepsisfälle gegenüber 151 in den 3 Jahren zuvor festgestellt, worunter sich nur noch eine einzige Klebsiella Sepsis befand (MARGET).

Auf Grund der Erfassung der Kapseltypen, die zwar eine gewisse Stationsgebundenheit zeigten, jedoch keine Fixierung an bestimmte Multipelresistenzen, konnte die Beteiligung von R-Faktoren nachgewiesen werden, was im Jahre 1977 durch G. LEBEK und Mitarbeiter experimentell bestätigt werden konnte.

Die oben erwähnten Untersuchungen über die starke Verbreitung von R-Faktoren lassen die hohen Resistenzwerte, die im vorliegenden Fall zugrunde lagen, verständlich werden, sowie die hohe Wahrscheinlichkeitsrate erkennen, mit der unter den verschärften Bedingungen

der Krankenhausgemeinschaft und des damit auftretenden Selektionsdruckes eine epidemische Verbreitung R-Faktoren tragender Stämme vor sich gehen kann.

Die besondere Bedeutung der Hospitalismusepidemie liegt also darin, daß mit einem hohen Vorkommen R-Faktoren tragender Stämme gerechnet werden muß, d.h. daß bei auftretendem Selektionsdruck sehr viele rf-positive Zellen hohe Keimzahlen erreichen.

Im Verlauf einer Antibiotikatherapie erfolgt zwar eine Abnahme der Absolutzahl der Infektionskeime, zugleich kann jedoch die Übertragung und Selektion der R-Faktoren tragenden Stämme, entsprechend dem oben Gesagten, sogar begünstigt werden.

Dabei steigt deren Zahl im allgemeinen über die Ausgangshöhe an, und es kann somit zu einer Manifestation statt Elimination der entsprechenden Erreger kommen.

Ein vor Therapiebeginn angefertigtes Antibiotogramm kann also möglicherweise an Aussagekraft verlieren und sollte in besonderen Fällen wiederholt werden, da sonst eventuell eine Übertragung von R-Faktoren und Selektion während der Behandlung unberücksichtigt bleiben könnten.

Auf Grund der zu Beginn der Behandlung erfolgenden Selektion, durch die zunächst nur vereinzelt vorkommende, mehrfach resistente R-positive Keime in sehr hohen Erregerzahlen auftreten können, verliert die bis jetzt noch nicht eindeutig geklärte Frage nach der Übertragungsfrequenz in vivo zumindest für die Praxis an Bedeutung.

Von großer Wichtigkeit ist jedoch andererseits die Überlegung eines möglichen spontanen Verlustes der R-Faktoren unter Klinikbedingungen.

Falls die übertragbaren Resistenzeigenschaften unter den im Kranken-

haus gegebenen Voraussetzungen spontan verloren gehen würden, bestünde keine Veranlassung, diesbezügliche hygienische und therapeutische Maßnahmen auf längere Sicht zu planen.

Zur Klärung dieser Frage wurde der spontane Verlust der übertragbaren Mehrfachresistenz und seine Beeinflussung durch Antibiotika in vitro von G. LEBEK untersucht (16).

Dabei kam LEBEK auf Grund experimentell ermittelter Daten zu dem Schluß, daß bei laufender Antibiotikatherapie, wie sie unter Klinikbedingungen gegeben ist, nicht mit einem spontanen Verlust episodaler Übertragener Resistenzeigenschaften in einem Umfang gerechnet werden kann, der innerhalb kurzer Zeit die gesamte Bakterienpopulation gegen einzelne oder mehrere Antibiotika wieder empfindlich werden ließe.

Durch die vorliegenden Untersuchungen an der Universitäts Kinderklinik München zeigte sich dementsprechend, daß das Klinikmilieu von großer Bedeutung ist hinsichtlich der Selektion und des Transfers episodaler Resistenzeigenschaften, wobei sich zwar eine gewisse Häufung einzelner Serotypen auf einigen Stationen nachweisen ließ, so daß eine Typenverbreitung im Epidemieverlauf wohl eine Rolle spielte, andererseits jedoch infolge des Fehlens eines eindeutigen Zusammenhanges zwischen den auf der Chirurgie und der inneren Abteilung im Jahresablauf aufgetretenen Serotypen eine episodale Resistenzübertragung stattgefunden haben muß.

In der modernen Mikroökologie sind deshalb verständlicherweise extrachromosomale Resistenzfaktoren von großem Interesse, da auf Grund dieser Plasmide dem Infektionskeim Eigenschaften verliehen werden, die eindeutige Selektionsvorteile darstellen und damit eine wirksame antibiotische Therapie erschwert oder gar zunichte gemacht werden kann.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichteten über das Resistenzverhalten der im Ablauf eines Jahres an der Universitäts-Kinderklinik München aufgetretenen Infektionen durch *Klebsiella pneumoniae*.

Untersucht wurden ca. 100 Kinder, die im maßgeblichen Zeitraum an Klebsielleninfektionen verschiedener Manifestation erkrankt waren.

Die aufgetretenen Resistenzen gegen 15 therapeutisch eingesetzte Antibiotika wurden mit Hilfe des Agar-Diffusionstestes ermittelt und unter Berücksichtigung von Liegedauer, Bestimmungszeitpunkt und eventueller Verlegungen auf andere Stationen innerhalb der Klinik ausgewertet.

Die Auswertung erfolgte zunächst im Hinblick auf die Häufigkeit von Klebsielleninfektionen pro Alter der Patienten, wobei die meisten Infektionen beim Kleinkind bis zu zwei Jahren ermittelt worden waren.

Die Analyse der Kapseltypen, die freundlicherweise von Frau Dr. Ida ØRSKOV, Statens Serum Institut, Kopenhagen, übernommen worden war, ergab ein gewisses Vorherrschen einzelner Typen auf bestimmten Stationen.

Die auf den einzelnen Stationen dominant aufgetretenen Kapseltypen zeigten hinsichtlich der Resistenzeigenschaften der zugehörigen Stämme in der Mehrzahl der Fälle hoch multipelresistente Determinanten.

Eine Fixierung von einzelnen bestimmten Multipelresistenzen an bestimmte Kapseltypen ließ sich in den Abteilungen nicht generell darstellen.

Weiterhin berichteten wir über unsere Testergebnisse hinsichtlich der angewandten Chemotherapeutika, wobei sich Streptomycin, Tobramycin und Polimyxinsulfat als am empfindlichsten erwiesen.

Ferner wurde ein Überblick über das Resistenzbild in der Klinik im maßgeblichen Zeitraum hinsichtlich der untersuchten Klebsiellenstämme gegeben, wobei sich eine eindeutige Häufung von hohen Mehrfachresistenzen auf den Chirurgischen Stationen ergab. Die Resistenzwerte auf der Chirurgie lagen im Jahresdurchschnitt zudem insgesamt höher als auf der Inneren Abteilung.

Besondere Beachtung wurde der Auswertung epidemiologischer Gesichtspunkte im Ablauf der Klebsiellenepidemie geschenkt. Auf Grund der Rekonstruktion von Liegezeiten und Orten sowie der Verlegungen ließen sich Rückschlüsse auf Resistenzveränderungen sowie auf die Art der Resistenzausbreitung ziehen.

Mit Hilfe des χ^2 -Testes wurden Vergleiche angestellt zwischen den Resistenzen auf der Internen und Chirurgischen Abteilung im ersten und zweiten Halbjahr sowie im gesamten Jahresablauf.

Die statistische Auswertung ergab eine eindeutige Zunahme hoher Mehrfachresistenzen im Jahresablauf im gesamten Klinikbereich, wobei die Resistenzwerte zunächst auf der Inneren Abteilung deutlich niedriger lagen als auf der Chirurgie.

Im zweiten Halbjahr war eine weitgehende Angleichung der Resistenzwerte auf beiden Abteilungen erfolgt, für die ursächlich eine erfolgte extrachromosomale Resistenzübertragung verantwortlich gemacht werden kann.

Durch den Vergleich von Kapseltypen konnte die Beteiligung von R-Faktoren nachgewiesen werden, die als der Entstehung der Epidemie zugrunde liegende Faktoren gelten können.

Zwar dürfte bei der Ausbreitung der Epidemie eine Verbreitung von einzelnen Kapseltypen möglicherweise im Vordergrund gestanden sein, so waren doch bei den Erkrankungsfällen selbst nachweislich R-Faktoren in einem erheblichen Maße beteiligt.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. AKIBA, T.,
T. KOYAMA,
Y. ISSHIKI,
S. KIMURA,
T. FUKUSHIMA
Ref. von WATANABE, T. und FUKASAWA, T.;
J. Bact. 81, 1960
2. ANDERSON, E.S.:
Origin of transferable drug - resistance
factors in the Enterobacteriaceae;
Brit. Med. J. 2; 1289 - 1291, 1965
3. CORNELIS, G.,
G. WAUTERS,
G. BRUYNOGHE:
Resistances Transferables chez des
souches sauvages de Yersinia Entero-
colitica;
Annales de Microbiologie, Vol. 124 A
4. DASCHNER, F.D.:
Exposition bei nosokomialen Infektionen;
Hahnenklee Symposium 1975
5. DATTA, N.:
Hyg. Camb. 60, 301, 1962
6. FREY, R.:
Antibiotika, ein Leitfaden für die
Therapie in Praxis und Klinik;
7. GUINEE, P.A.M.:
R-transfer to S.panama in vitro and
in vivo;
Antonie v. Leeuwenhoek 34, 1968
8. GUNDERMANN, K.O.:
Die Keimbelastung in verschiedenen
Krankenhausbereichen;
Zbl. Bact. Hyg. I, Abt. Orig. B, 159,
231, 1974
9. HABLE, K.A.,
J.M. MATSEN,
D.J. WHEELER,
C.E. HUNT,
P.G. QUIE:
Klebsiella type 33 - septicemia in an
infant intensive care unit;
J. Pediatr. 80, p. 920, 1972

10. HARADA, K.,
M. SUZUKI,
M. KAMEDA,
M. MITSUHASHI: Ref. von WATANABE, T. und FUKASAWA, T.;
J. Bact. 81, 1960

11. HUHNSTOCK, K.,
W. KUTSCHKA: Diagnose und Therapie in der Praxis;
Springer Verlag 1976

12. JAWETZ, E.,
J.L. MELNICK,
E.A. ADELBERG: Medizinische Mikrobiologie;
3. überarbeitete Auflage,
Springer Verlag 1973

13. LEBEK, G.: Zbl. für Bact. I Orig.
188, 494, 1963

14. LEBEK, G.: Die Übertragung der Mehrfachresistenz
gegen Antibiotika und Chemotherapeu-
tika in ihrer Bedeutung für den
Hospitalismus mit mehrfachresistenten
gramnegativen Darmkeimen;
Zentralblatt für Bact. Orig. 191, 1966

15. LEBEK, G.: Übertragung der Mehrfachresistenz gegen
Antibiotika und Chemotherapeutika von
E. coli auf andere Spezies gramnegati-
ver Bakterien;
Experimenteller Beitrag
Zbl. für Bact. Orig. 189, 1963

16. LEBEK, G.: Der spontane Verlust episomal übertra-
gener Mehrfachresistenz gegen Antibio-
tika bei Populationen gramnegativer
Darmkeime in Kulturen mit und ohne Anti-
biotika;
Zeitschrift für Hygiene, 149, 255 - 266,
1963

17. LEBEK, G.,
B. HERZOG: Medizinische Klinik 58, 131, 1963

18. LEBEK, G.,
P. ZOND: Ein Lactose Gen in einem nicht konju-
gierenden fi+ - R-Faktor einer Kleb-
siella Pneumoniae..
37. Jahresversammlung der SGM,
16. - 17. Juni in Basel 1978

19. LEMBKE, U.,
B. WIEDEMANN,
H. KNOTHE: Das Vorkommen von Bakterien der Entero-
bacteriaceae Familie in der Darmflora
verschiedener Personengruppen;
Zbl. für Bact. Hyg. I
Abt. Orig. A. 217
20. MARGET, W.: Unbesiegte und "unbesiegbare" bakte-
rielle Infekte;
THW 47, Art. 30, 1978
21. MITSUHASHI, S.,
K. HARADA,
M. KAMEDA,
M. SUZUKI,
R. EGAWA: Ref. von WATANABE, T. und FUKASAWA, T.,
J. Bact. 81, 1960
22. NAKAYA, R.,
A. NAKAMURA: Ref. von WATANABE, T. und FUKASAWA, T.,
J. Bact. 81, 1960
23. OCHIAI, K.,
T. YAMANAKA,
K. KIMURA,
O. SAWADA: Ref. von WATANABE, T. und FUKASAWA, T.,
J. Bact. 81, 1960
24. REPLOH, H.,
H.J. OTTE: Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie;
3. Auflage, 1975
25. RITZERFELD, W.,
A. HERRMANN: Erhebungen zur Bakterienresistenz ge-
gen antibiotische Substanzen über einen
Zeitraum von 10 Jahren;
Archiv für Hygiene, Band 145, 1961
26. RITZERFELD, W.,
R. JANSSEN-MÖLLER: Der Plattendiffusionstest und seine
Verwendung für neuere antibiotische
Substanzen;
Archiv für Hyg. und Bact. Bd. 146, 1962/63
27. SALZMANN, T.,
L. KLEMM: Transfer of Antibiotic Resistance
(r-Factor) in the mouse intestine;
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 128,
1968
28. SIMON, C.,
W. STILLE: Antibiotika Therapie in Klinik und
Praxis;
Schattauer Verlag 1979

29. STURTEVANT, A.B.,
J.R. GAIL,
H. CASSELL,
R.A. BOBO,
T.W. FEARY: Effect of Antibiotic Treatment on the Incidence of Infectious Drug Resistance Among Intestinal Lactose-Fermenting Bacteria Isolated from Burn Patients; Infection and Immunity, March 1971
30. TRAUB, W.H.,
I. KLEBER: Isolation of two strains of Klebsiella Pneumoniae with transferable Resistance Determinants against ten Antimikrobial Drugs from Clinical Material; Zbl. Bact. Hyg. I, Abt. Orig. a 229, 1973
31. WIEDEMANN, B.: Zentralblatt für Bakteriologie Originale A 220, 1972
32. WIEDEMANN, B.,
H. KNOTHE,
E. DOLL: Übertragung von R-Faktoren in der Darmflora des Menschen; Zentralblatt für Bact. Orig. 213, 1970
33. WIEDEMANN, B.,
H. KNOTHE: Die Persistenz von R-Faktoren in der menschlichen Darmflora; Zentralblatt für Bakteriologie Orig. 208, 1968
34. WIEDEMANN, B.,
H. KNOTHE,
P. HÜTZER: Untersuchungen über die Verbreitung von R-Faktoren; Zentralblatt für Bact. Orig. 212, 1969/70
35. WILDFOHR, G.: Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie; Leipzig
36. WYSOCKY, S.: Unterschiedliche Antibiotikaempfindlichkeit gramnegativer Bakterien auf verschiedenen klinischen Stationen; Zbl. für Bact. Orig. 201, 1966
37. ZUND, P.,
G. LEBEK: Classification of fi+R-Factors from Enterobacteriaceae Isolated from Clinical Material Institute of Hygiene and Medical Microbiology, University of Berne, Switzerland

DANKESWORT

Herrn Professor Dr. med. K. BETKE, Direktor der Kinderklinik der Universität München, sage ich meinen aufrichtigsten Dank für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Hause.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn Professor Dr. med. W. MARGET, Vorstand der Abteilung für Antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München.

Herr Professor Dr. med. W. MARGET überließ mir freundlicherweise das Thema der Arbeit und gewährte mir bei der Durchführung stets Rat und Unterstützung.

Frau Dr. I. ØRSKOV, Statens Seruminstitut Kopenhagen, danke ich ergebenst für die serologische Typisierung der Klebsiellenstämme.

Den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, Vorstand: Prof. Dr. med. H.-J. LANGE, schulde ich Dank für die qualifizierte Beratung bei der Ausführung der statistischen Berechnungen und der Ermöglichung der computertechnischen Auswertung.

Den Fachkräften des Labors der Abteilung für Antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. W. MARGET danke ich für die Durchführung der Resistenzbestimmungen und die Unterstützung in labortechnischen Fragen.

LEBENS LAUF

Am 3. Februar 1951 wurde ich als erstes Kind von Herrn Dr. oec. publ. Johann Degmayr und der praktischen Ärztin, Dr. med. Hildegard Degmayr (verstorben am 21. 5. 1959), in Zwiesel, Kreis Regen, geboren.

Im Jahre 1954 übersiedelte ich mit meinen Eltern nach München, wo ich von Herbst 1957 bis Juli 1961 die Volksschule besuchte.

Im Herbst 1961 trat ich in das Neusprachliche Gymnasium der Armen Schulschwestern v.U.L.Fr. am Anger in München ein, an dem ich im Sommer 1970 das Abitur ablegte.

Das Medizinstudium nahm ich im Wintersemester 1970/71 an der Ludwig-Maximilians-Universität München auf.

Nach dem Sommersemester 1971 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, nach dem Sommersemester 1973 die Ärztliche Vorprüfung.

Am 13. Dezember 1976 beendete ich an der Universität München die ärztliche Prüfung.

Vom 1. Januar bis 31. Dezember 1977 leistete ich am Kreiskrankenhaus Deggendorf die Medizinalassistentenzeit ab und erzielte am 1. Februar 1978 die Approbation als Arzt.

